Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor : Prof. Dr. Ernst Kern

DIE WIRKUNG EINES IMIDAZOPYRIDIN-DERIVATES AUF DIE KONTRAKTILITÄT AM METABOLISCH UNTERSTÜTZTEN ISOLIERTEN HUNDEHERZEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd BRENDLE

aus Würzburg

Würzburg, den 2.5.1981

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor : Prof. Dr. Ernst Kern

DIE WIRKUNG EINES IMIDAZOPYRIDIN-DERIVATES AUF DIE KONTRAKTILITÄT AM METABOLISCH UNTERSTÜTZTEN ISOLIERTEN HUNDEHERZEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd BRENDLE

aus Würzburg

Würzburg, den 2.5.1981

Referent:	Prof. Dr. Th. HOCKERTS
Korreferent:	Prof. Dr. E. KERN
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 30 . 7 . 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	4
II.	METHODIK	6
2.1.	Versuchsprinzip	6
2.2.	Versuchstiere	8
2.3.	Narkose	8
2.4.	Versuchsapparatur	9
2.5.	Präparation	10
2.6.	Meßwertaufnehmer und Signaldarstellung	11
2.7.	Verstärker	16
2.8.	Versuchsdurchführung	16
III.	ERGEBNISSE	17
3.1.	Statistische Auswertung	17
3.2.	Gemessene Parameter	18
3.3.	Tabellen	22
3.4.	Graphische Darstellung der gemessenen Parameter	29
IV.	DISKUSSION	42
V.	ZUSAMMENFASSUNG	45
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	47

I. EINLEITUNG

Der Versuch durch strukturelle Veränderungen die therapeutische Breite der Digitalispräparate zu verbessern und somit die Toxizität zu senken, blieb bisher ohne Erfolg. Unter der Annahme, daß Calziumionen die Herzkontraktion beeinflussen können, wurden in letzter Zeit Verbindungen synthetisiert, die strukturell den Calziumbildnern ähnlich waren. Dabei fiel das Imidazopyridin-Derivat 6-(2,4-dimethoxyphenyl)-imidazo-64,5-ß)-pyridin hydrochlorid (AR-L 57)[1] als besonders stark positiv inotrop und nur schwach chronotrop wirkend auf. Die Behandlung der Herzinsuffizienz mit diesem Präparat, vor allem in der Intensivtherapie, wird als erfolgversprechend beschrieben (17,34,47).

Die Wirkung eines weiteren neuen Derivats dieser Reihe, AR-L 115 [1] (Abb. 1), am Herzen, insbesondere auf die Kontraktilität und Dynamik soll im folgenden untersucht werden.

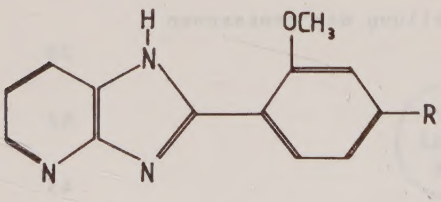

Abb. 1 : Grundgerüst von AR-L 115 .

Zur Erfassung der Herzmuskelleistung dienen, neben den bewährten konventionellen Größen wie Herz-Zeitvolumen, Schlagvolumen, Herzarbeit, enddiastolischer Druck, end-

---

1) Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riß

diastolisches Volumen usw., vor allem Inotropie bzw. myokardiale Kontraktilität, die als synonyme Begriffe verwendet werden (19). Kontraktilität ist nach BAUEREISEN (2) die Kontraktionsenergie der Längeneinheit der Herzmuskelfaser. BRAUNWALD (5), MASON (46), SONNENBLICK (63,64,65) u.a. haben gefunden, daß die Herzmuskelmechanik, außer durch Veränderung von Volumen und Druck, durch die Kontraktilität reguliert wird. Da es sich hierbei um die Funktion des Myokards handelt, kann man diese nicht direkt messen, sondern nur durch Änderungen bestimmter Parameter bzw. Parameterkombinationen beschreiben (41).

Zur Charakterisierung des kontraktilen Myokardzustandes wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von Parametern und Indices verwendet. Diese beinhalten jedoch den Nachteil, daß sie mehr oder weniger abhängig von der Stärke der Vor- und Nachbelastung (Pre- und Afterload), der Herzfrequenz, dem koronaren Perfusionsdruck und dem Respirationszyclus waren (48). Ob deshalb diese Kontraktilitätsparameter alle zur Quantifizierung der Herzmuskelleistung geeignet sind, ist Gegenstand mannigfaltiger Untersuchungen (32,33,50,52, 53,55,u.a.).

Daher erscheint es sinnvoll,mit mehreren Parametern zu arbeiten, diese dann systematisch zu vergleichen und zu überprüfen, um eventuell beeinflussende Faktoren bei der Beurteilung berücksichtigen zu können. Auch sollte ein Meßsystem verwendet werden, das störende Einflüsse und Ursachen, wie sie vor allem bei Untersuchungen in situ auftreten, soweit als möglich ausschließt. In der Abteilung für experimentelle Chirurgie der Universität Würzburg wurden Versuchsanordnungen erarbeitet, die es ermöglichen, eine ganze Reihe von Herzkreislaufparametern standartisiert zu messen (29). Eine

elektrische Datenverarbeitungsanlage erleichtert die Aufzeichnung und Auswertung der dabei anfallenden Fülle von Meßdaten sowie die Überprüfung auf Gültigkeit und Relevanz für die Klinik.

II. METHODIK

2.1. Versuchsprinzip

Für die Untersuchungen wird das Modell eines metabolisch unterstützten, isoliert schlagenden Herzens, modifiziert nach SCHAPER (60) verwendet.

Zweck unserer Versuchsanordnung ist es, Herz- und Kreislaufparameter, insbesondere aber Kontraktilitätsparameter des linken Ventrikels möglichst unabhängig von Atmung, koronarem Perfusionsdruck, Vor- und Nachbelastung (Pre- und Afterload) zu messen.

Es wird deshalb ein isoliertes Herz verwendet, das kontinuierlich retrograd über die Aorta ascendens mit arteriellem Blut eines Oxigenatorhundes perfundiert wird. Mit einer Rollerpumpe (Abb. 2, RP 1) und einer Pumpensteuerung (PS) kann der Perfusionsdruck auf 80 mmHg konstant gehalten werden; somit ergibt sich ein konstantes "Afterload", das allerdings nicht vom Herzen selbst erzeugt wird. Eine 2. Rollerpumpe (RP 2), der ersten Pumpe nachgeschaltet ("Master-Slave-Prinzip"), transportiert das venöse Blut aus dem Glasbehälter, in dem sich das isolierte Herz befindet, zurück in den Oxigenatorhund.

Im linken Ventrikel befindet sich ein hochelastischer Ballon (Abb. 2, B) aus Latex-Gummi, der ein genau meßbares

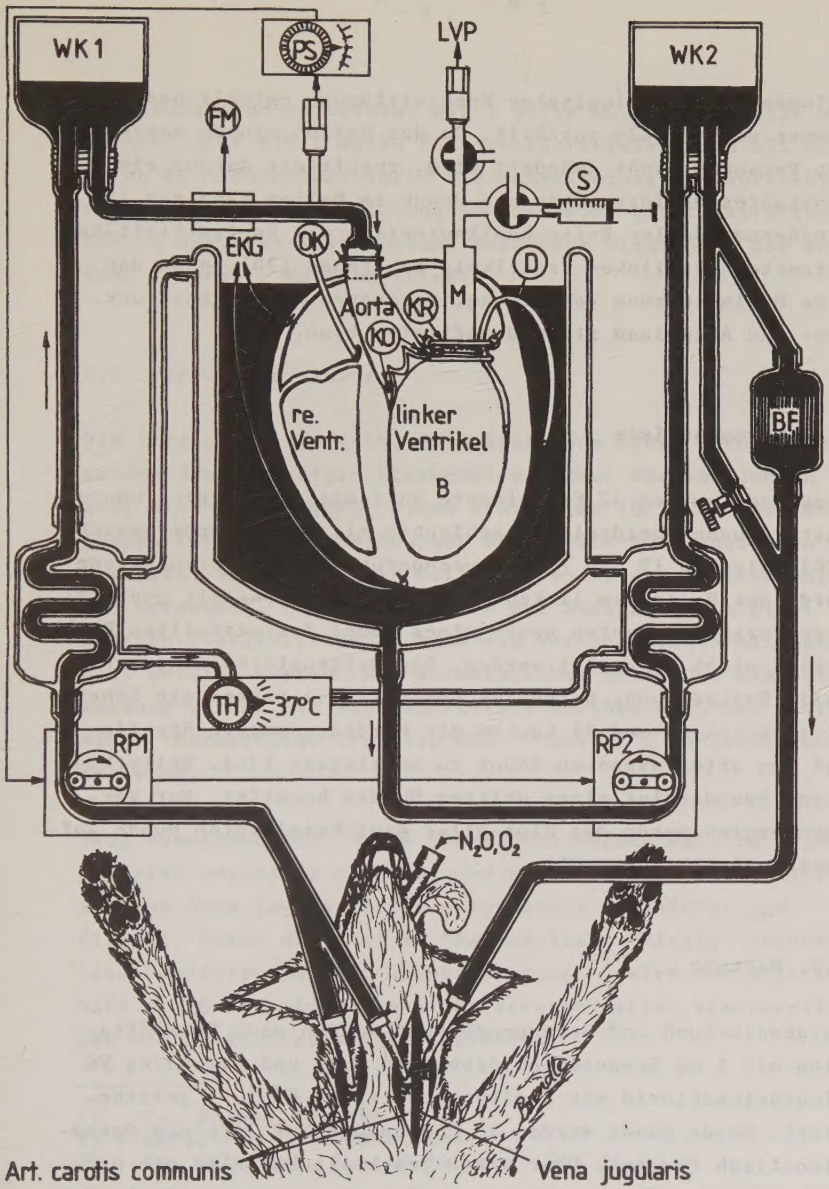

Abb. 2 : Versuchsaufbau. B: Ballon, BF: Blutfilter, D: Drainage, FM: Flußmessung, KO: Koronarostien, KR: Kunststoffring, M: Metallhülse, OK: optischer Katheter im sinus coronarius, PS: Pumpensteuerung, RP 1 und 2: Rollerpumpen, S: Spritze zur Ballonfüllung, TH: Thermostat, WK: Windkessel, WT: Wärmetauscher.

Volumen an physiologischer Kochsalzlösung enthält und die Kammer vollständig ausfüllt. Da das Ballonvolumen während des Versuchs nicht geändert wird, resultiert daraus ein konstantes Preload. Über den Druck im Ballon kann man in annähernd idealer Weise kontinuierlich die Kontraktilitätsparameter des linken Ventrikels bestimmen (70), ohne daß eine Beeinflussung von Atmung, koronarem Perfusionsdruck, Pre- und Afterload störend auftreten kann.

2.2. Versuchstiere

Insgesamt wurden 32 Experimente an isolierten Herzen von Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht (KG) zwischen 17 und 25 kg gurchgeführt. Nach Versuchsende wurde der Ballon im linken Ventrikel auf Dichtheit geprüft; vier Versuche konnten wegen eines dabei festgestellten Defektes nicht verwertet werden. Die Oxigenatorhunde (ebenfalls Bastardhunde beiderlei Geschlechts) hatten ein höheres KG zwischen 24 und 33 kg, um die kardiovaskuläre Reaktion auf den arteriovenösen Shunt zu verringern (26). Weiterhin wurde Spenderblut eines dritten Hundes benötigt. Vor Versuchsbeginn wurde das Blut aller drei beteiligten Hunde auf Verträglichkeit geprüft.

2.3. Narkose

Oxigenatorhund und Herzspenderhund werden nach Prämedikation mit 1 mg Scopolaminhydrobromid s.c. und 0,1 mg/kg KG Alcuroniumchlorid mit Piritramid 3 mg/kg KG i.v. anästhesiert. Beide Hunde werden in Rückenlage auf je einem Operationstisch fixiert. Über einen Trachealtubus wird die Narkose mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 1:2 mittels Engström-Respirator mit einer Frequenz von 16 Atemzügen pro Minute fortgesetzt.

Gerinnungshemmung erfolgt mit 3 mg/kg KG Heparin; alle drei Stunden wird mit 1 mg/kg KG nachheparinisiert und mit 0,05 mg/kg KG Alcuroniumchlorid die Muskelrelaxation aufrecht erhalten. Zur Verabreichung von Dextran- und Elektrolytlösung bzw. der Testsubstanz wird beim Oxigenator die rechte Vena femoralis katheterisiert.

2.4. Versuchsapparatur

Das Versuchssystem (Abb. 2) besteht aus einem 2000 ml fassenden doppelwandigen Glasbehälter, zwei Wärmetauschern (WT), zwei Windkesseln (WK), einem Blutfilter (BF) und zwei Rollerpumpen (RP). Die Verbindungen werden mit PVC-Schläuchen hergestellt, im Bereich der Rollerpumpen werden Siliconschläuche verwendet. Nach Durchspülen der Apparatur mit einer Dextran-Elektrolytlösung kann das Versuchssystem mit Spenderblut gefüllt werden. Die Wärmetauscher sowie die Glasbottichwandung werden mit Aqua destillata durchströmt, das mittels eines Thermostaten (TH) Typ NBe [1] auf 37°C konstant gehalten wird.

Zwei Bypasskanülen [2] (16 Charrière) werden weit in beide Arteriae carotides communes und eine Kanüle (22 Charrière) in eine Vena jugularis des Oxigenators eingeführt und fixiert. Durch die zwei im "Master-Slave-Prinzip" geschalteten Rollerpumpen mit Drucksteuerung [3] wird das arterielle Blut des Oxigenators durch das Versuchssystem transportiert und wieder in diesen zurückgeleitet.

---

1) Fa. Haake, Typ NBe
2) USCI, Fa. C.R. Bard, inc.
3) Fa. Stöckert, Typ 10-150 bzw. Typ 22-00-3

2.5. Präparation

Die Präparation wird unter sauberen, jedoch nicht absolut sterilen Kautelen durchgeführt. Beim Herzspenderhund wird nach Spaltung des Sternums das Perikard eröffnet und am rechten Vorhof sowie an der Herzspitze jeweils eine Elektrode angenäht (zur direkten EKG-Ableitung bzw. zum Herzflimmern). Mittels eines Fibrillators (50 Hz) [1] wird das Herz zum Flimmern gebracht, um einen funktionellen Herzstillstand bei möglichst gleichbleibender metabolischer Ausgangslage herbeizuführen. Sämtliche zu- und abführende Gefäße des Herzens werden durchtrennt, das Herz entnommen, der linke Vorhof eröffnet und die Chordae tendinae der Valvula mitralis durchtrennt.

Der hochelastische Ballon (B) aus Latex-Gummi, dessen Öffnung absolut dicht durch eine doppelte Ligatur auf einer Metallhülse (Abb.2, M) abschließt wird über den linken Vorhof in den linken Ventrikel gebracht. Auf der Hülse ist ein Kunststoffring (KR) mit acht kleinen Löchern aufgeschraubt. Dieser wird mit acht Einzelknopfnähten fest in die Mitralklappenöffnung eingenäht. Durch eine Kerbe im Ring wird ein dünner Kunststoffschlauch (D) gelegt; dieser ermöglicht die Drainage des linken Ventrikels, da über arterio- und sinoluminale Gefäße und zwischen den geschlossenen Valvulae der Aortenklappe Blut in die linke Kammer gelangen kann.

Die Aorta ascendens wird danach mit einer Ligatur am arteriellen Zufluß des Versuchssystems so befestigt, daß die Koronarostien (KO) offen bleiben. Das Herz hängt jetzt in dem Glasbehälter der Apparatur und wird sofort kontinu-

---

1) Fa. Hartenstein

Abb. 3 : Operationspräparat des isolierten Hundeherzens. Der linke Ventrikel ist eröffnet und zeigt den gefüllten Ballon aus Latex-Gummi in situ.

ierlich perfundiert. Die Präparation bis zur anschließenden Perfusion nimmt weniger als fünf Minuten in Anspruch, so daß eine Myokardschädigung nicht auftreten kann (28,30). Nach zumeist einer Defibrillierung mit einem Defibrillator[1)] beginnt das Herz wieder rhythmisch zu schlagen.

2.6. Meßwertaufnehmer und Signaldarstellung

Ein Temperaturfühler im Glasbottich ermöglicht die fortlaufende Aufzeichnung der Bluttemperatur.

Die Druckmessung für die Rollerpumpensteuerung erfolgt mit einem Statham-Druckaufnehmer (Typ 23 Db) direkt am arteriellen Zufluß (Abb. 2, PS). Der Koronarfluß wird mit einem

---

1) Fa. Hellige, Typ 216071

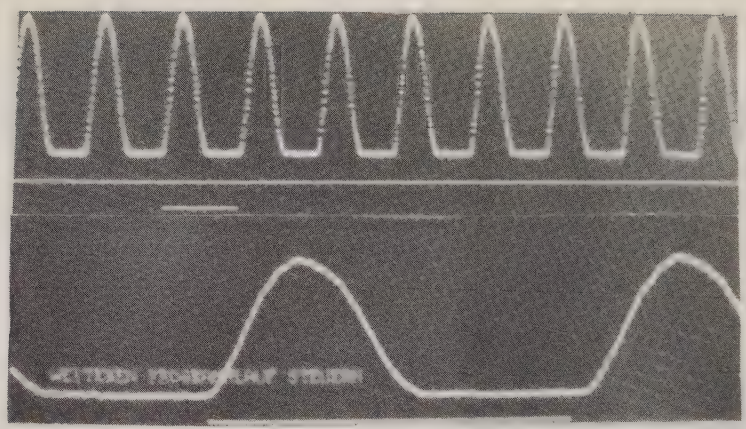

Abb. 4 : Serie von Druckkurven, die zu einem bestimmten Zeitpunkt aufgenommen wurden. Eine repräsentative Kurve (oben, unterstrichen) wird vom Rechner ausgewählt und im unteren Bildteil nochmals groß dargestellt.

Statham-Flußaufnehmer (Typ M 4000/4001) ebenfalls direkt am arteriellen Schenkel kurz vor dem isolierten Herz gemessen (Abb. 2, FM).

Mit einer Spritze (Abb. 2, S) wird der Ballon im linken Ventrikel so weit mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, bis sich - ebenfalls über einen Statham-Druckaufnehmer gemessen - ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) von 10 mmHg ergibt. Der linksventrikuläre Druck kann kontinuierlich mit einem Digitalrechner Digital declab 11/40 [1)] on-line erfaßt werden. Zu beliebigen Zeitpunkten kann man eine Serie von momentan aktuellen Druckkurven am Monitor des Computers prüfen (siehe Abb. 4), und bei Bedarf wird eine repräsentative Kurve dieser Serie vom Rechner abgespeichert und die dazugehörenden Größen

---

1) Fa. Digital Equipments Corporation

ausgedruckt. Folgende Parameter werden ermittelt:

1. Maximaler linksventrikulärer Druck (LVP_{max}), (mmHg).
2. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), (mmHg).
3. Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}), (mmHg/sec).
4. Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_{min}), (mmHg/sec).
5. Maximale Druckanstiegsbeschleunigung (d^2p/dt^2_{max}), $(\frac{mmHg \cdot 10^3}{sec^2})$.
6. Myokardialer Energiebedarf des linken Ventrikels des Hundes nach BRETSCHNEIDER , (E_{BRET}) , $(\frac{ml\ O_2}{100g \cdot min})$:

   In Anlehnung an den von BRETSCHNEIDER angegebenen Parameter E_g (6,7,8,9,29) wird der für das isolierte Hundeherz mit Ballon im linken Ventrikel gültige Parameter E_{BRET} ermittelt. E_g ist der Gesamtsauerstoffverbrauch des linken Ventrikels des Hundesherzens in ml O_2 pro Minute bezogen auf 100 g Myokard und setzt sich aus fünf Faktoren zusammen:

$$E_g = E_o + E_1 + E_2 + E_3 + E_4 \quad (\frac{ml\ O_2}{min \cdot 100g})$$

$$E_o = k_o$$

$$E_1 = t_{sys} \cdot n \cdot k_1$$

$$E_2 = LVP_{max} \cdot \frac{LVP_{max}^{1/2}}{(dp/dt)_{max}^{1/4}} \cdot t_{Ausw} \cdot n \cdot k_2$$

$$E_3 = dp/dt_{max} \cdot n \cdot k_3$$

$$E_4 = d^2p/dt^2_{max} \cdot n \cdot k_4$$

n = Herzfrequenz; t_{Ausw} = Auswurfzeit; k_o bis k_4 = experimentell bestimmte Konstanten: $k_o = 0{,}7$, $k_1 = 0{,}3 \cdot 10^{-1}$, $k_2 = 2{,}0 \cdot 10^{-4}$, $k_3 = 1{,}2 \cdot 10^{-5}$, $k_4 = 0{,}1 \cdot 10^{-7}$.

E_o ist der Ruhesauerstoffverbrauch des Hundeherzens in Normothermie.

E_1 ist der Sauerstoffverbrauch der elektrophysiologischen Prozesse.

E_2 ist der Sauerstoffverbrauch für die Haltebetätigung während der Auswurfphase.

E_3 ist der Sauerstoffverbrauch für die Spannungsentwicklung während der isometrischen Anspannungsphase.

E_4 ist der Sauerstoffverbrauch für die Inaktivierung des kontraktilen Systems während der Erschlaffungspause.

Der Faktor E_2 ist bei dem von uns untersuchten isolierten Hundeherz mit Ballon im linken Ventrikel nicht relevant; eine Auswurfzeit (t_{Ausw}) kann nicht gemessen werden. Deshalb ergibt sich der vom Computer errechnete Parameter E_{BRET} wie folgt:

$$E_{BRET} = E_o + E_1 + E_3 + E_4 .$$

7. Herzfrequenz (f), (1/min) .
8. Systolendauer (t_{sys}), (msec) .
9. Zeit vom Beginn der Ventrikelkontraktion bis zum Maximum der Druckanstiegsgeschwindigkeit ($t\text{-}dp/dt_{max}$), (msec) .
10. Zeit vom Beginn der Ventrikelkontraktion bis zum Maximum der Druckabfallsgeschwindigkeit ($t\text{-}dp/dt_{min}$), (msec) .

11. Maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V_{CEmax}) , ($\frac{1}{sec \cdot 100}$).

12. Koronares Minutenvolumen (CMV), (ml/min) .

13. Koronarer Widerstand (R_{cor}), ($\frac{mmHg \cdot min}{ml \cdot 1000}$) .

    Die beiden letztgenannten Größen ergeben sich aus der Druckkurve und dem Koronarfluß. E_{BRET} konnte vom Rechner erst nach Versuchsende ermittelt werden, da hierzu das Gewicht des linken Ventrikels benötigt wird.

Der Aortendruck des Oxigenatorhundes wird mit einem in der Aorta über die rechte Arteria femoralis geschobenen Katheter mit Statham-Druckaufnehmer gemessen und ebenfalls aufgezeichnet. Zusätzlich werden alle Meßgrößen off-line auf Magnetband[1)] gespeichert.

Während des Versuchs werden die Mittelwerte von Temperatur, Druck und Fluß auf Zeigerinstrumenten dargestellt. Die Kontrolle aller phasischen Werte erfolgte kontinuierlich auf einem Cardioskop[2)]. Auf einem schnellen Schreiber[3)] werden Aortendruck des Oxigenators, EKG des isolierten Herzens, LVP, Koronarfluß und Sauerstoffsättigung mit einer Papiergeschwindigkeit von 0,1 mm/sec aufgezeichnet. Die Sauerstoffsättigung wird mit einem optischen Katheter (Abb. 2, OK), im Sinus coronarius des isolierten Herzens gemessen und durch ein Haemoreflektometer[4)] digital angezeigt.

---

1) Fa. CEC, Typ VR 3300
2) Fa. Hellige, Typ 33 00 44
3) Fa. Hellige, Typ 21 80 87
4) Fa. Schwarzer

2.7. Verstärker

Folgende Verstärker wurden verwendet:

1. Sauerstoffsättigung:Haemoreflektometer (Typ IVH3)[1].
2. EKG: Vorverstärker EK/puls 20 60 30 , Filter 5 K, 2. Ableitung[2].
3. Temperaturmonitor 21 80 05 (Bereich 31 bis 42°C)[2].
4. LVP: TF-Vorverstärker Elektromanometer 20 60 10, Filterstufe 0, 150 mmHg- bzw. 300 mmHg-Bereich[2].
5. Aortendruck des Oxigenators: TF-Vorverstärker 20 60 10, Filterstufe 0, 150 mmHg-Bereich[2].
6. Koronarfluß: Blutströmungsmesser System Hillers 23602701, Filter 5 msec[2].

2.8. Versuchsdurchführung

Nach Eichung der Meßgeräte und dem Füllen des Ballons im linken Ventrikel mit physiologischer Kochsalzlösung werden steady-state-Bedingungen abgewartet. Der LVEDP wird durch Regulierung des Ballonvolumens auf 10 mmHg eingestellt. Es werden zwei verschiedene Versuchsreihen durchgeführt:

1. 0,125 mg/kg KG AR-L 115, gelöst in bidestilliertem Wasser und mit physiologischer Kochsalzlösung auf 30 ml aufgefüllt, werden mit einer Infusionspumpe über den Katheter in der Vena femoralis des Oxigenatorhundes über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.
2. Zur Kontrolle werden unter gleichen Bedingungen nur 30 ml physiologische Kochsalzlösung über die gleiche Zeitspanne infundiert.

---

1) Fa. Schwarzer
2) Fa. Hellige

Es wurden insgesamt 15 Kontrollversuche und 17 Versuche mit der Testsubstanz AR-L 115 durchgeführt. Von den 17 Versuchen mit AR-L 115 konnten wegen Defektes des Ballons im linken Ventrikel nur 13 ausgewertet werden. Während einer 30 Minuten dauernden Infusion wurden alle 30 Sekunden die jeweils aktuellen Druckkurven ermittelt, gespeichert und ausgedruckt; während der 30 Minuten nach erfolgter Infusion wurden nur noch alle 60 Sekunden Werte registriert.

III. ERGEBNISSE

3.1. Statistische Auswertung

Die in diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate sind in den Tabellen 1 bis 13 und den Abbildungen 6 bis 18 zusammengefaßt. Zur besseren Transparenz der Fülle von Einzeldaten wurde ein einheitliches Zeitraster gewählt: Ausgangswert zum Zeitpunkt 0, Werte nach 2,5,min., 5 min., 7,5 min., 10 min., 12,5 min., 15 min., 17,5 min., 20 min., 25 min., 30 min., 45 min. und 60 min. nach Infusionsbeginn.

Gleichzeitig wurden alle Werte relativiert, d.h. der jeweilige Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 wurde als 100% angenommen. Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte nach dem t-Test (72). Für die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde das 1% Testniveau festgesetzt ($p \leq 0{,}01$). Es wurden die beiden Kollektive (AR-L 115-Versuche und Kontroll-Versuche) gegeneinander auf Signifikanz geprüft (Tab. 1 bis 14, S). Weiterhin wurden jeweils die einzelnen Versuchsreihen bezüglich ihres Ausgangswertes getestet (Tab. 1 bis 14, s) .

3.2. Gemessene Parameter

1. Maximaler linksventrikulärer Druck (LVP_{max}) : Nach 7,5 min. ergab sich bereits eine signifikante Steigerung um 22,8%, das Maximum mit 135,1% wurde nach 25 min. erreicht. Nach Infusionsende ging LVP_{max} auf 108,8% zurück, die Werte bei 45 und 60 min. waren nicht mehr signifikant verschieden zum Ausgangswert.

2. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP): Sowohl bei den AR-L 115-Versuchen als auch bei den Kontroll-Versuchen ergab sich ein geringer Anstieg über die gesamte Meßzeit. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen oder zu den jeweiligen Ausgangswerten war nicht nachzuweisen.

3. Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}): dp/dt ist die erste Ableitung des linksventrikulären Druckes nach der Zeit und entspricht der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Bereits nach 5 min. ergab sich eine signifikante Zunahme um 19,3%. Das Maximum mit 164,6% wurde nach 15 min. erreicht. Dieser Wert blieb bis Infusionsende fast konstant und sank post infusionem auf 120,8% bei 60 min. ab, aber immer noch signifikant erhöht zum Ausgangswert.

4. Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_{min}), (siehe auch Abb. 5): Es ergab sich eine signifikante Zunahme um 16,2% nach 5 min.; das Maximum betrug nach 17,5 min 154,8%. Nach der Infusion nahm dp/dt_{min} stetig ab, war nach 60 min. mit 134,7% aber noch signifikant erhöht.

5. Maximale Druckanstiegsbeschleunigung (d^2p/dt^2_{max}): d^2p/dt^2 ist die 2. Ableitung des Ventrikeldruckes nach der Zeit und entspricht der Druckanstiegsbeschleunigung. Nach 5 min. zeigt sich eine signifikante Steigerung um 16,3% zur Kontrollgruppe; das Maximum mit 185,4% wurde nach 25 min.

erreicht. Nach Beendigung der Infusion ergab sich eine langsame Abnahme bis auf 118,4% nach 60 min. .

6. Myokardialer Energiebedarf des linken Ventrikels des Hundes nach BRETSCHNEIDER (E_{BRET}): Nach 5 min. ergab sich eine signifikante Zunahme von 13,7%; das Maximum wurde nach 25 min. mit 148,9% erreicht. Post infusionem ergab sich eine Abnahme, die aber mit 21,0% bei 45 min. und 13,7% bei 60 min. noch signifikant erhöht über dem Ausgangswert lag.

7. Frequenz (f): Der Frequenzanstieg betrug maximal 23,7% bei 30 min. und war nach erfolgter Infusion mit 119,4% (45 min.) und 116,4% (60 min.) noch signifikant erhöht.

8. Systolendauer (t_{sys}): Die Systolendauer war bis um 19,4% bei 20 min verkürzt, die Werte nach der Infusion lagen mit 83,9% (45 min.) und 82,7% (60 min.) signifikant unter dem Ausgangswert bzw. der Kontrollgruppe.

9. Zeit vom Beginn der Ventrikelkontraktion bis zum Maximum der Druckanstiegsgeschwindigkeit ($t\text{-}dp/dt_{max}$): In beiden Versuchsreihen ergab sich eine leichte Zunahme über den gesamten Meßbereich, wobei die Steigerung bei den AR-L 115-Versuchen etwas deutlicher verläuft. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe war nur beim 30-Minutenwert gegeben.

10. Zeit vom Beginn der Ventrikelkontraktion bis zum Maximum der Druckabfallsgeschwindigkeit ($t\text{-}dp/dt_{min}$): Nach 7,5 min. wurde eine signifikante Abnahme auf 94,1% gemessen. Die kürzeste Zeit von $t\text{-}dp/dt_{min}$ wurde nach 25 min. mit 83,5% ermittelt. Post infusionem stieg $t\text{-}dp/dt_{min}$ wieder an, war aber nach 45 min. mit 90,5% noch signifikant verschieden zur Kontrollgruppe.

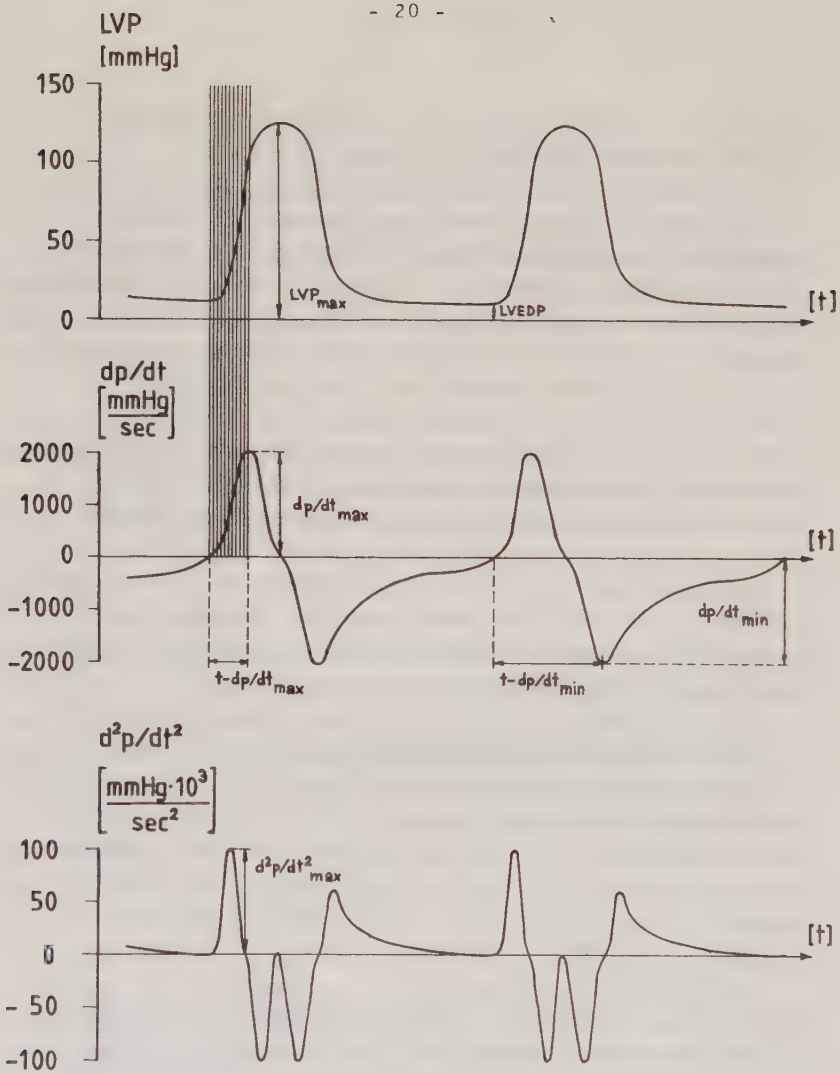

Abb. 5: Graphische Darstellung der verwendeten Parameter, die sich aus der Druckkurve und deren Differentialquotienten bestimmen lassen. Die senkrechten Linien kennzeichnen auf der Druckkurve und deren erster Ableitung die Punkte, aus denen jeweils V_{CE} errechnet werden kann: $V_{CE} = \frac{dp/dt}{p(t)}$; der Maximalwert ergibt V_{CEmax} .
(Zeichnung modifiziert nach GAY (20)).

11. Maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V_{CEmax}); (siehe auch Abb. 5):

$$V_{CEmax} = \left(\frac{dp/dt}{p(t)}\right)_{max}.$$

In beiden Versuchskollektiven ergab sich ein Anstieg während der Infusion und ein Abfall danach, der jedoch keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert zeigte. Zwischen den beiden Versuchsgruppen ergab sich ebenfalls keine signifikante Differenz.

12. Koronares Minutenvolumen (CMV): CMV ist der Blutdurchfluß durch die Koronarien pro Minute. Während der gesamten Meßdauer, auch post infusionem, ergab sich bei den AR-L 115-Versuchen eine kontinuierliche Zunahme von CMV bis auf 132,7%, die ab dem 25-Minutenwert signifikant verschieden zur Ausgangsgröße war. Bei den Kontroll-Versuchen ergab sich ebenfalls ein Anstieg, der jedoch nicht signifikant verschieden zum Ausgangswert ausfiel.

13. Koronarer Widerstand (R_{cor}): R_{cor} ist der Quotient aus Perfusionsdruck und dem CMV. Über die gesamte Meßzeit wurde eine kontinuierliche Abnahme des R_{cor} bis auf 64% bei 60 min. gemessen; ab dem 7,5-Minutenwert bestand ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

3.3. Tabellen

In den folgenden Tabellen sind alle Meßwerte als Relativwerte aufgeführt, d.h. der jeweilige Wert am Zeitpunkt 0 entspricht 100%. In der letzten Zeile ist immer der Absolutwert zum Zeitpunkt 0 angegeben.

t : Zeit in Minuten;
$\bar{x}$: Mittelwert;
Sd: Standardabweichung;
Vk: Variationskoeffizient;
n : Anzahl der Meßwerte zum jeweiligen Zeitpunkt;
s : Signifikanz bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt $t = 0$, $p \leq 0{,}01$;
S : Signifikanz zwischen AR-L 115- und den Kontroll-Versuchen, $p \leq 0{,}01$.

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	99,2	7,7	7,7	13	-	98,7	4,6	4,7	15	-	-
5	109,7	12,3	11,2	13	-	99,6	5,2	5,3	15	-	-
7,5	122,8	15,5	12,6	13	+	99,8	5,2	5,2	15	-	+
10	124,0	17,9	14,4	13	+	100,0	3,9	3,9	15	-	+
12,5	130,4	21,0	16,1	13	+	100,0	2,8	2,8	15	-	+
15	132,3	20,4	15,4	13	+	99,9	3,3	3,4	15	-	+
17,5	130,2	20,5	15,7	13	+	99,5	4,9	4,9	15	-	+
20	130,6	19,7	15,1	13	+	98,9	7,3	7,4	15	-	+
25	135,1	26,4	19,5	13	+	100,3	9,2	9,2	15	-	+
30	133,7	32,6	24,4	13	+	99,8	8,9	9,0	15	-	+
45	113,6	22,4	19,8	12	-	98,4	7,7	7,8	14	-	-
60	108,8	19,0	17,5	11	-	99,0	7,9	8,0	14	-	-
100% $\hat{=}$	112,4	28,1	25,0	13	-	105,6	12,6	12,0	15	-	-

Tab. 1 : LVP_{max} (mmHg) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	8	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	104,3	10,6	10,2	8	-	98,3	9,8	10,0	15	-	-
5	104,2	15,3	14,7	8	-	101,2	11,0	10,9	15	-	-
7,5	96,5	11,7	12,1	8	-	102,4	11,2	11,0	15	-	-
10	100,5	10,3	10,2	8	-	103,5	8,1	7,8	15	-	-
12,5	98,2	10,6	10,8	8	-	104,2	5,8	5,5	15	+	-
15	101,3	11,1	10,9	8	-	104,2	6,6	6,4	15	-	-
17,5	101,3	10,2	10,1	8	-	103,9	7,1	6,8	15	-	-
20	98,5	7,4	7,6	8	-	104,6	11,6	11,1	15	-	-
25	98,3	14,9	15,2	8	-	106,5	12,2	11,5	15	-	-
30	102,6	6,4	6,2	8	-	107,1	12,7	11,9	15	-	-
45	107,4	19,6	18,3	7	-	106,4	11,9	11,2	14	-	-
60	113,0	23,8	21,1	7	-	106,0	14,1	13,3	14	-	-
100% ≙	11,2	2,6	23,5	8	-	8,3	2,1	24,7	15	-	-

Tab. 2 : LVEDP (mmHg) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	100,4	9,6	9,5	13	-	99,9	5,6	5,6	15	-	-
5	119,3	16,2	13,6	13	+	99,3	7,7	7,7	15	-	+
7,5	140,7	24,5	17,4	13	+	98,9	9,0	9,1	15	-	+
10	139,3	22,0	15,8	13	+	99,4	10,5	10,5	15	-	+
12,5	155,7	25,9	16,6	13	+	99,3	10,9	11,0	15	-	+
15	164,6	33,8	20,5	13	+	98,2	9,3	9,5	15	-	+
17,5	156,4	29,0	18,5	13	+	97,2	9,1	9,4	15	-	+
20	158,3	29,2	18,4	13	+	97,2	11,8	12,1	15	-	+
25	162,4	41,3	25,4	13	+	97,7	10,9	11,1	15	-	+
30	163,9	48,9	29,8	13	+	99,6	11,9	11,9	15	-	+
45	128,1	20,0	15,6	12	+	95,6	12,0	12,6	14	-	+
60	120,8	23,0	19,1	11	+	96,3	11,8	12,3	14	-	+
100% ≙	2562,4	537,7	21,0	13	-	1605,3	365,1	22,7	15	-	-

Tab. 3 : dp/dt_{max} (mmHg/sec) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	98,4	18,5	18,7	13	-	96,1	9,9	10,3	15	-	-
5	116,2	19,6	16,9	13	-	96,4	13,8	14,3	15	-	+
7,5	132,3	29,1	22,0	13	+	97,5	15,7	16,1	15	-	+
10	140,2	32,6	23,3	13	+	98,6	10,5	10,7	15	-	+
12,5	151,0	38,9	25,7	13	+	98,6	9,3	9,4	15	-	+
15	156,6	38,8	24,7	13	+	96,7	10,9	11,3	15	-	+
17,5	154,8	32,4	21,0	13	+	95,3	13,8	14,5	15	-	+
20	150,7	29,0	19,3	13	+	96,4	19,5	20,2	15	-	+
25	154,4	36,5	23,7	13	+	99,1	19,9	20,0	15	-	+
30	153,7	26,1	17,0	13	+	98,4	17,0	17,3	15	-	+
45	139,1	32,5	23,4	12	+	94,7	17,5	18,5	14	-	+
60	134,7	32,6	24,2	11	+	95,5	18,0	18,9	14	-	+
100%≙	-1737,2	773,3	-44,5	13	-	1518,4	494,8	-32,6	15	-	-

Tab. 4 : dp/dt_{min} (mmHg/sec) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	100,3	18,0	18,0	13	-	93,4	15,2	16,3	15	-	-
5	116,3	16,6	14,3	13	-	92,0	18,2	19,8	15	-	+
7,5	134,4	20,4	15,1	13	+	96,8	24,5	25,3	15	-	+
10	139,0	22,4	16,1	13	+	97,3	17,1	17,6	15	-	+
12,5	168,1	38,0	22,6	13	+	97,2	17,0	17,5	15	-	+
15	172,6	49,1	28,5	13	+	95,2	19,3	20,2	15	-	+
17,5	172,9	44,4	25,7	13	+	94,9	21,5	22,6	15	-	+
20	168,3	51,0	30,3	13	+	96,1	22,3	23,2	15	-	+
25	185,4	55,9	30,1	13	+	96,6	21,3	22,0	15	-	+
30	165,3	44,8	27,1	13	+	97,4	22,0	22,6	15	-	+
45	133,5	30,0	22,5	12	+	93,2	20,9	22,5	14	-	+
60	118,4	27,0	22,8	11	-	96,1	20,9	21,8	14	-	-
100% ≙	70,0	37,9	54,2	13	-	58,4	19,5	33,4	15	-	-

Tab. 5 : d^2p/dt^2_{max} $(\frac{mmHg \cdot 10^3}{sec^2})$.

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	102,7	9,6	9,3	13	-	99,1	1,8	1,9	15	-	-
5	113,7	12,1	10,6	13	+	99,0	2,9	2,9	15	-	+
7,5	123,0	17,6	14,3	13	+	98,8	2,7	2,7	15	-	+
10	119,7	13,7	11,4	13	+	99,2	3,1	3,1	15	-	+
12,5	134,1	16,5	12,3	13	+	99,3	3,6	3,6	15	-	+
15	142,9	28,3	19,8	13	+	98,9	3,9	4,0	15	-	+
17,5	141,7	27,1	19,1	13	+	98,5	4,2	4,3	15	-	+
20	141,6	32,4	22,9	13	+	98,3	4,8	4,9	15	-	+
25	153,3	37,3	24,3	13	+	98,5	4,7	4,8	15	-	+
30	148,9	43,5	29,2	13	+	97,5	5,8	6,0	15	-	+
45	121,0	9,5	7,8	12	+	96,3	4,8	5,0	14	-	+
60	113,7	15,3	13,5	11	+	96,9	5,1	5,3	14	-	+
100% ≙	11,3	2,1	18,7	13	-	9,7	1,2	12,8	15	-	-

Tab. 6 : E_{BRET} $(\frac{ml\ O_2}{100g\ .\ min})$.

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	102,1	3,8	3,7	13	-	99,4	1,5	1,5	15	-	-
5	109,2	8,3	7,6	13	+	99,7	2,0	2,1	15	-	+
7,5	114,9	12,3	10,7	13	+	99,6	2,2	2,2	15	-	+
10	111,9	11,3	10,1	13	+	99,6	2,1	2,1	15	-	+
12,5	118,8	11,0	9,2	13	+	99,6	2,1	2,1	15	-	+
15	120,5	12,7	10,6	13	+	99,2	2,7	2,7	15	-	+
17,5	120,6	12,4	10,3	13	+	98,8	2,9	2,9	15	-	+
20	120,4	14,1	11,7	13	+	98,1	2,9	2,9	15	-	+
25	123,4	15,6	12,6	13	+	98.1	3,1	3,2	15	-	+
30	123,7	16,1	13,0	13	+	98,1	2,4	2,5	15	-	+
45	119,4	12,4	10,4	12	+	96,9	3,3	3,4	14	+	+
60	116,4	12,9	11,1	11	+	96,9	3,8	3,9	14	+	+
100% ≙	160,9	27,7	17,2	13	-	127,8	14,5	11,3	15	-	-

Tab. 7 : f (l/min) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	100,0	8,7	8,7	13	-	99,6	2,1	2,1	15	-	-
5	93,5	5,2	5,6	13	+	99,4	3,5	3,5	15	-	+
7,5	83,0	10,9	13,1	13	+	99,5	2,9	2,9	15	-	+
10	84,0	12,0	14,3	13	+	99,8	2,7	2,7	15	-	+
12,5	82,3	12,5	15,1	13	+	100,0	2,8	2,8	15	-	+
15	81,1	13,8	17,0	13	+	100,2	2,8	2,8	15	-	+
17,5	81,1	13,9	17,1	13	+	100,8	2,6	2,6	15	-	+
20	80,6	14,5	18,0	13	+	101,6	2,5	2,5	15	-	+
25	80,6	16,5	20,5	13	+	101,6	2,7	2,7	15	-	+
30	81,3	16,1	19,9	13	+	100,2	4,0	4,0	15	-	+
45	83,9	15,3	18,3	12	+	101,1	3,3	3,3	14	-	+
60	82,7	10,7	12,9	11	+	101,7	4,6	4,5	14	-	+
100% ≙	117,0	24,1	20,6	13	-	169,2	8,9	5,3	15	-	-

Tab. 8 : t_{sys} (msec) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	104,2	16,4	15,8	13	-	105,4	14,9	14,2	15	-	-
5	108,8	15,2	13,9	13	-	109,1	17,3	15,9	15	-	-
7,5	109,6	16,9	15,4	13	-	108,9	19,9	18,3	15	-	-
10	111,3	17,6	15,8	13	-	104,6	18,7	17,8	15	-	-
12,5	106,0	15,7	14,8	13	-	103,1	24,7	24,0	15	-	-
15	107,1	18,7	17,5	13	-	107,9	28,6	26,5	15	-	-
17,5	109,6	8,8	8,0	13	+	110,6	30,3	27,4	15	-	-
20	110,9	13,4	12,1	13	+	111,4	29,4	26,4	15	-	-
25	116,9	22,9	19,6	13	-	110,3	23,8	21,6	15	-	-
30	120,4	13,7	11,4	13	+	105,9	13,4	12,7	15	-	+
45	113,2	17,7	15,7	12	-	107,2	23,5	21,9	14	-	-
60	115,6	20,9	18,1	11	-	102,5	20,5	20,0	14	-	-
100% ≙	27,2	4,1	15,1	13	-	24,4	4,6	18,9	15	-	-

Tab. 9 : t-dp/dt_{max} (msec) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	100,3	6,6	6,6	13	-	99,4	3,6	3,6	15	-	-
5	95,9	6,5	6,8	13	-	99,5	4,4	4,4	15	-	-
7,5	94,1	7,1	7,5	13	-	100,5	4,8	4,7	15	-	+
10	94,8	6,6	7,0	13	-	100,7	4,5	4,4	15	-	+
12,5	91,8	8,1	8,8	13	+	101,0	4,2	4,1	15	-	+
15	87,0	7,7	8,8	13	+	101,7	4,0	3,9	15	-	+
17,5	90,2	10,1	11,2	13	+	102,5	4,0	3,9	15	-	+
20	86,4	7,8	9,0	13	+	103,1	4,3	4,1	15	-	+
25	83,5	11,2	13,4	13	+	102,7	4,4	4,2	15	-	+
30	84,3	17,6	20,9	13	+	101,8	6,0	5,9	15	-	+
45	90,5	12,7	14,1	12	-	102,9	5,7	5,6	14	-	+
60	93,8	8,7	9,3	11	-	101,8	6,1	6,0	14	-	-
100% ≙	156,9	14,5	9,3	13	-	227,2	18,3	8,0	15	-	-

Tab. 10 : t-dp/dt_{min} (msec) .

	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
t(min)	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	13	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	109,4	41,8	38,2	13	-	109,3	48,2	44,1	15	-	-
5	112,9	48,7	43,2	13	-	108,8	46,9	43,2	15	-	-
7,5	129,2	63,8	49,4	13	-	106,6	44,2	41,5	15	-	-
10	131,0	36,8	28,1	13	+	113,2	43,6	38,5	15	-	-
12,5	121,2	33,5	28,0	13	-	119,0	32,5	27,3	15	-	-
15	136,5	56,8	41,6	13	-	122,2	31,1	25,4	15	-	-
17,5	131,3	63,8	48,6	13	-	126,1	47,3	37,5	15	-	-
20	141,4	69,4	49,1	13	-	126,0	42,0	33,3	15	-	-
25	145,4	48,7	33,5	13	+	126,6	78,3	61,8	15	-	-
30	142,3	62,7	44,1	13	-	113,4	47,4	41,8	15	-	-
45	133,2	52,4	39,3	12	-	118,5	38,3	32,3	14	-	-
60	112,9	39,9	35,3	11	-	115,2	64,3	55,8	14	-	-
100% ≙	462,8	133,9	28,9	13	-	659,6	187,2	28,4	15	-	-

Tab. 11 : V_{CEmax} $(\frac{1}{sec \cdot 10^2})$.

t(min)	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	12	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	100,6	4,2	4,1	12	-	94,8	14,1	14,9	15	-	-
5	106,2	13,9	13,1	12	-	96,0	16,9	17,6	15	-	-
7,5	115,2	28,3	24,6	12	-	96,3	15,4	16,0	15	-	-
10	118,8	29,2	24,6	12	-	96,9	12,8	13,2	15	-	-
12,5	113,4	27,2	24,0	12	-	97,5	13,5	13,9	15	-	-
15	121,8	34,0	28,0	12	-	98,1	14,9	15,2	15	-	-
17,5	122,7	30,6	25,0	12	-	100,9	16,4	16,3	15	-	-
20	123,7	32,9	26,6	12	-	105,3	21,9	20,8	15	-	-
25	127,4	33,5	26,3	12	+	111,4	24,3	21,9	15	-	-
30	128,1	35,2	27,5	12	+	108,0	22,1	20,5	15	-	-
45	132,6	29,1	22,0	11	+	104,6	19,0	18,2	14	-	+
60	132,7	27,9	21,1	10	+	107,7	21,6	20,1	14	-	-
100% ≙	248,6	70,5	28,4	12	-	209,4	64,0	30,6	15	-	-

Tab. 12 : CMV (ml/min) .

t(min)	AR-L 115-Versuche					Kontroll-Versuche					
	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	$\bar{x}$(%)	Sd	Vk	n	s	S
0	100,0	0	0	12	-	100,0	0	0	15	-	-
2,5	96,2	11,2	11,6	12	-	107,3	22,3	20,8	15	-	-
5	85,2	16,8	19,7	12	-	106,3	27,4	25,8	15	-	-
7,5	80,3	16,1	20,0	12	-	104,6	26,8	25,6	15	-	+
10	76,7	14,7	19,1	12	-	103,7	19,5	18,8	15	-	+
12,5	79,5	16,5	20,7	12	-	102,8	19,9	19,4	15	-	+
15	77,0	18,8	24,4	12	-	103,0	26,5	25,7	15	-	+
17,5	74,3	13,8	18,6	12	-	101,8	25,7	25,2	15	-	+
20	70,6	17,9	25,4	12	+	100,4	25,0	24,9	15	-	+
25	70,4	18,8	26,8	12	-	92,7	23,3	25,1	15	-	-
30	70,1	19,0	27,1	12	+	96,5	26,0	26,9	15	-	+
45	65,6	13,2	20,1	11	+	98,4	25,1	25,5	14	-	+
60	64,0	12,6	19,6	10	+	97,3	27,7	28,4	14	-	+
100% ≙	373,2	183,1	49,1	12	-	567,1	225,6	39,8	15	-	-

Tab. 13 : R_{cor} $\left(\frac{mmHg \cdot min}{ml \cdot 10^3}\right)$.

3.4. Graphische Darstellung der gemessenen Parameter

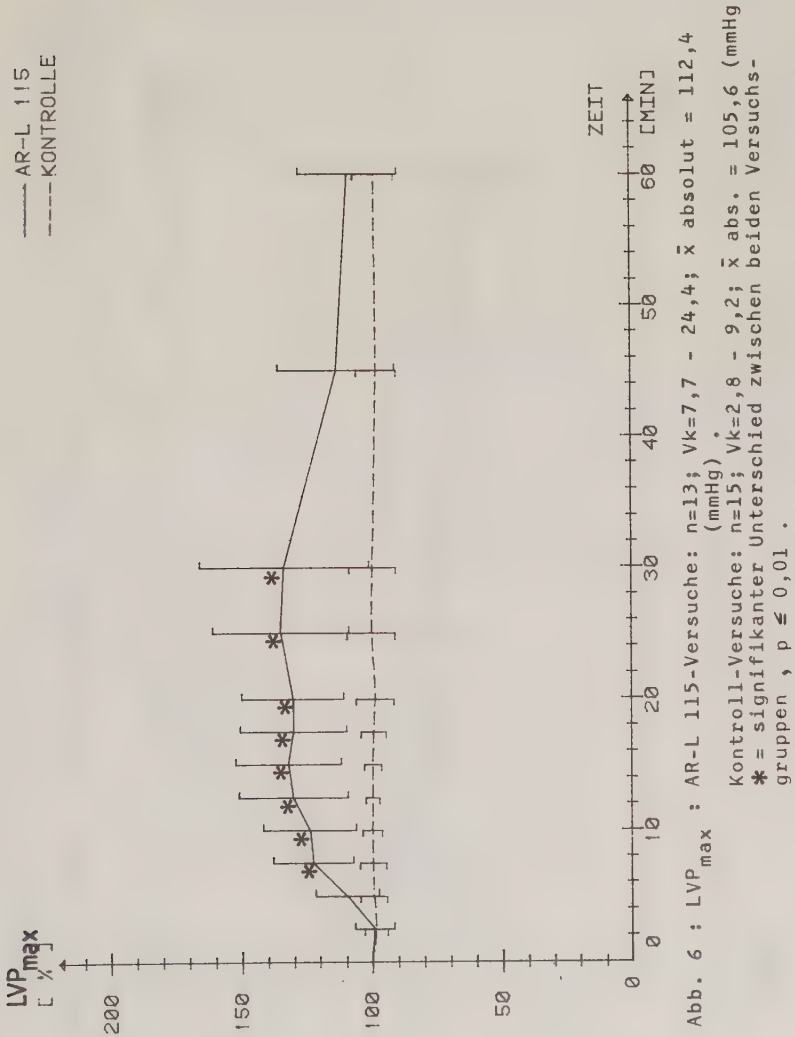

Abb. 6 : LVP_{max} : AR-L 115-Versuche: n=13; Vk=7,7 - 24,4; $\bar{x}$ absolut = 112,4 (mmHg)
Kontroll-Versuche: n=15; Vk=2,8 - 9,2; $\bar{x}$ abs. = 105,6 (mmHg).
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen , $p \leq 0,01$.

Abb. 7 : LVEDP : AR-L 115-Versuche: n = 8 ; Vk = 6,2 - 21,1 ; $\bar{x}$ abs. = 11,2 (mmHg).
Kontroll-Versuche: n =15 ; Vk = 5,6 - 13,3 ; $\bar{x}$ abs. = 8,4 (mmHg).

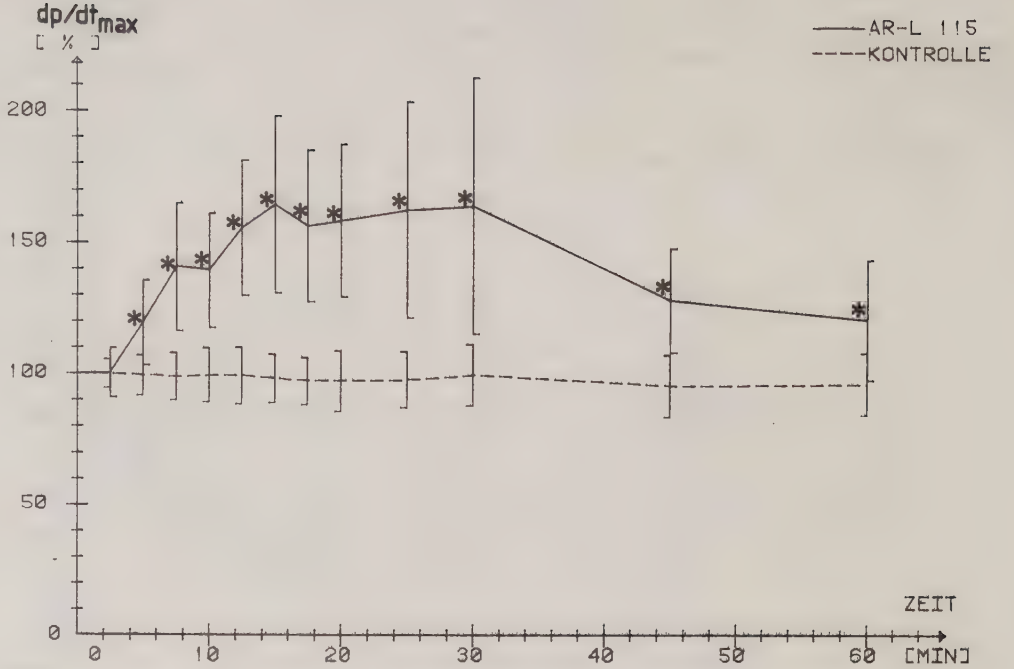

Abb. 8 : dp/dt_{max} : AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 9,5 - 29,8 ; $\bar{x}$ abs. = 537,7 (mmHg/sec) .
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 5,6 - 12,6 ; $\bar{x}$ abs. = 365,1 (mmHg/sec) .
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen , $p \leq 0,01$.

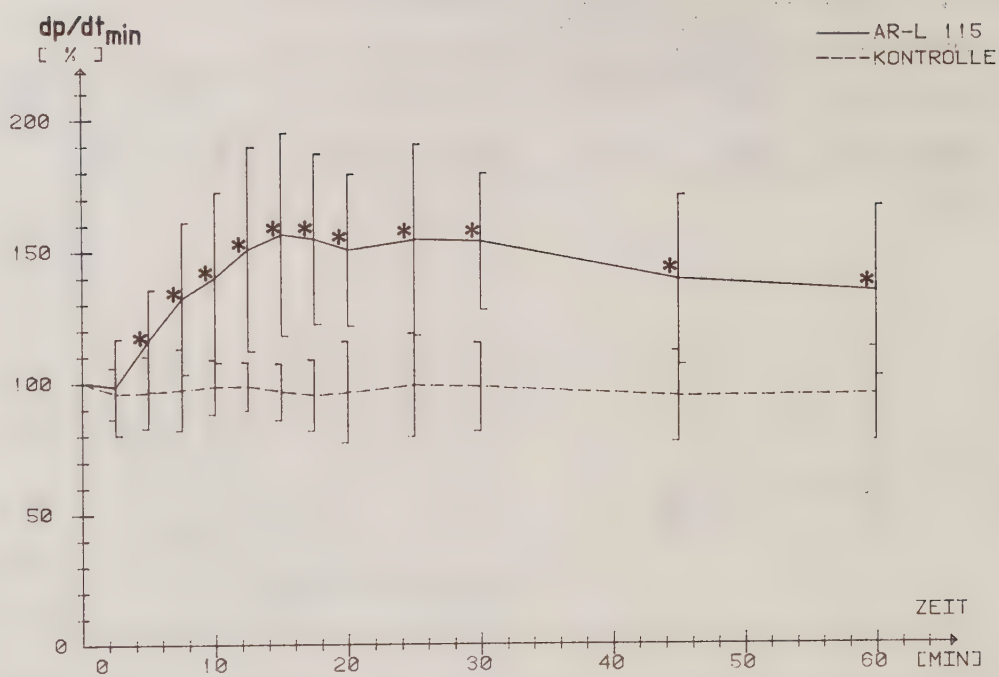

Abb. 9 : dp/dt_{min} : AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 16,9 - 25,7 ; $\bar{x}$ abs. = -1737,2 (mmHg/sec) .
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 9,4 - 20,2 ; $\bar{x}$ abs. = -1518,4 (mmHg/sec) .
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen , $p \leq 0,01$.

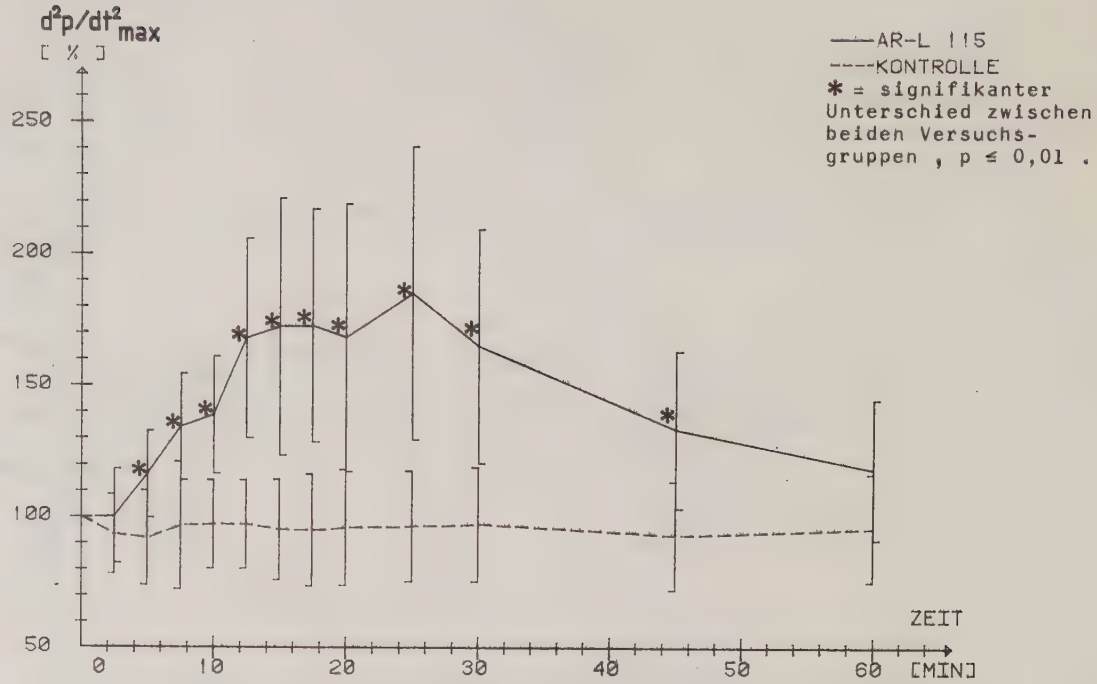

Abb. 10 : d^2p/dt^2_{max} : AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 14,3 - 30,3 ; $\bar{x}$ abs. = 70,0 $(\frac{mmHg \cdot 10^3}{sec^2})$.

Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 16,3 - 25,3 ; $\bar{x}$ abs. = 58,4 $(\frac{mmHg \cdot 10^3}{sec^2})$.

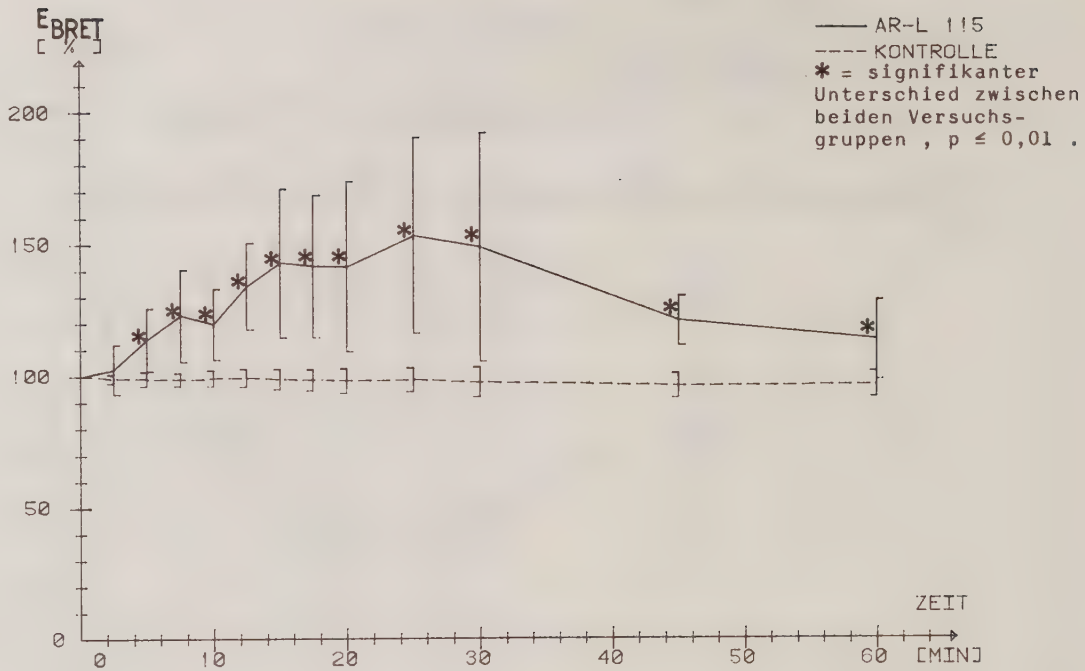

Abb. 11 : E_{BRET} : AR-L 115-Versuche : n =13 ; Vk = 7,8 - 29,2 ; $\bar{x}$ abs. = 11,3 $(\frac{ml\ O_2}{100g \cdot min})$.

Kontroll-Versuche : n =15 ; Vk = 1,9 - 6,0 ; $\bar{x}$ abs. = 9,7 $(\frac{ml\ O_2}{100g \cdot min})$.

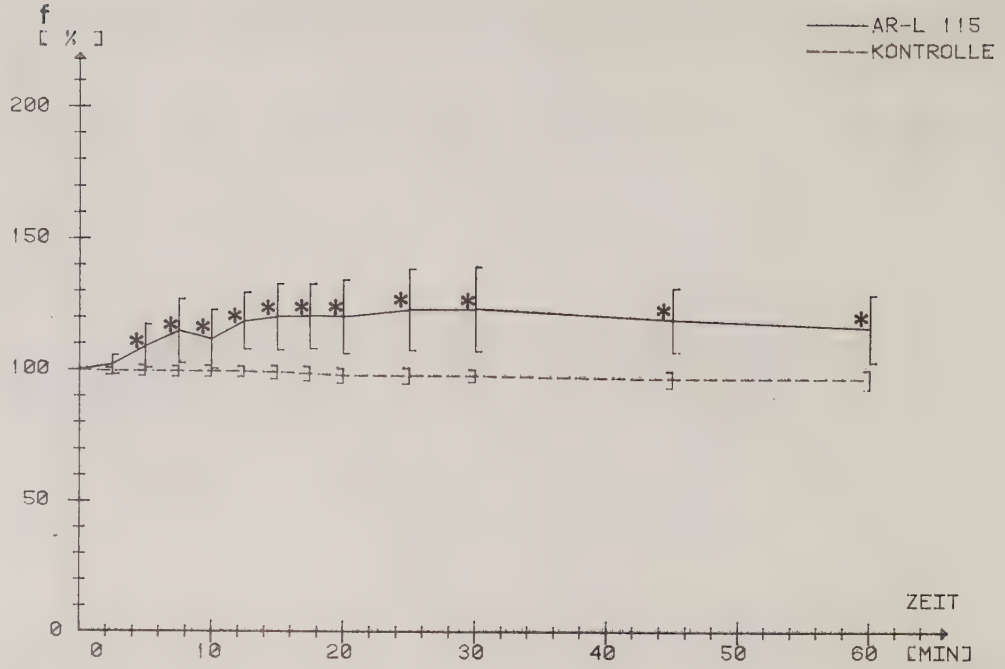

Abb. 12 : f : AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 3,7 - 13,0 ; $\bar{x}$ abs. = 160,9 (1/min).
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 1,5 - 3,9 ; $\bar{x}$ abs. = 127,8 (1/min).
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen,
$p \leq 0,01$.

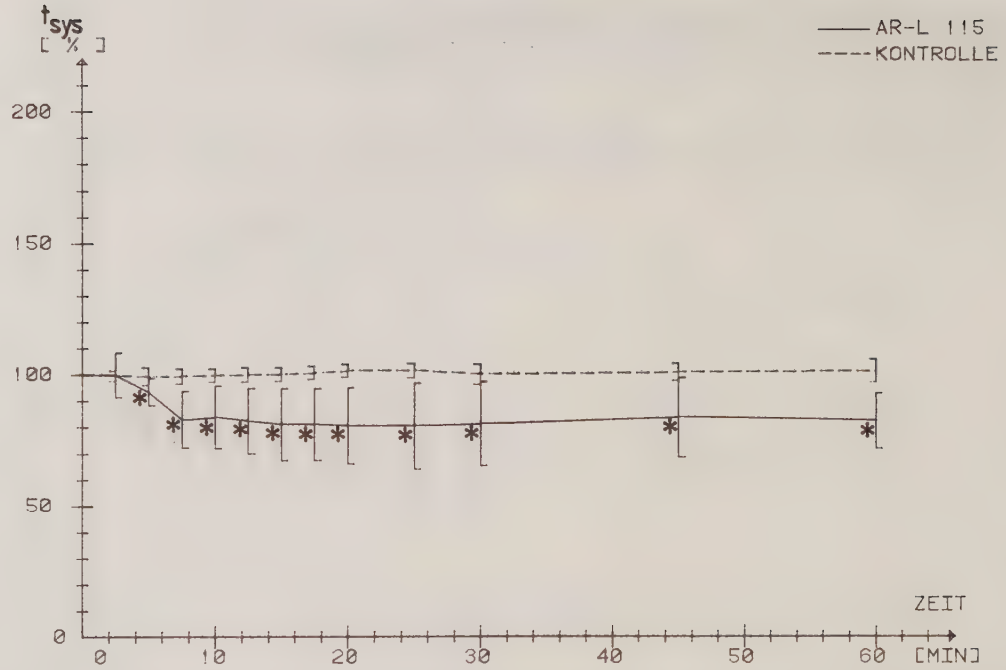

Abb. 13 : t_{sys} : AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 5,6 - 20,5 ; $\bar{x}$ abs. 117 (msec).
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 2,1 - 4,5 ; $\bar{x}$ abs. 169,2 (msec).
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen,
$p \leq 0,01$.

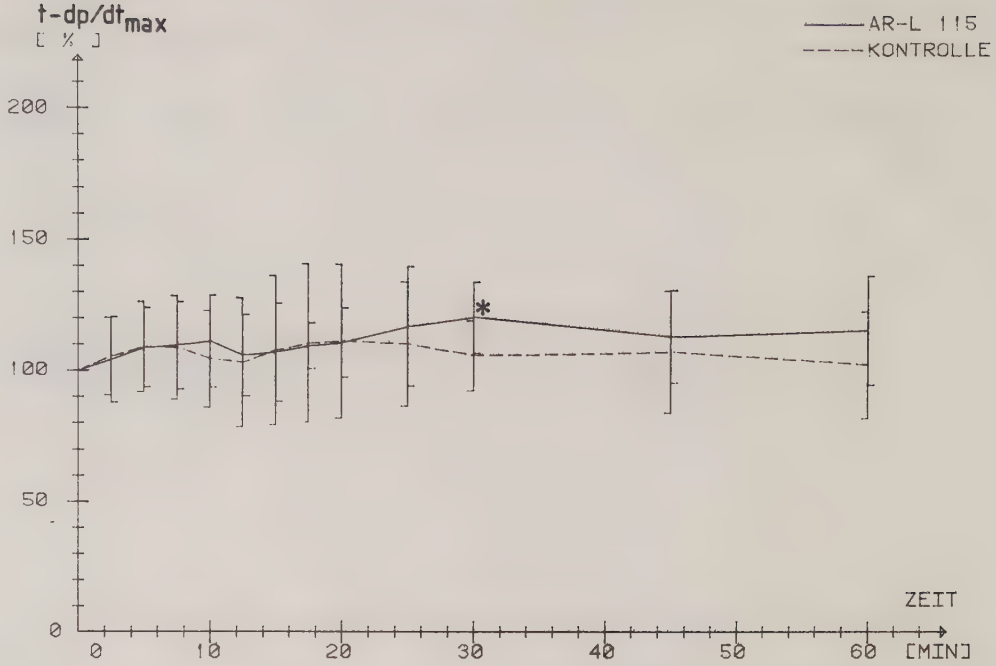

Abb. 14 : $t\text{-}dp/dt_{max}$: AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 8,0 - 19,6 ; $\bar{X}$ abs. = 27,2 (msec) .
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 12,7 - 27,4 ; $\bar{x}$ abs. = 24,4 (msec) .
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen, $p \leq 0,01$.

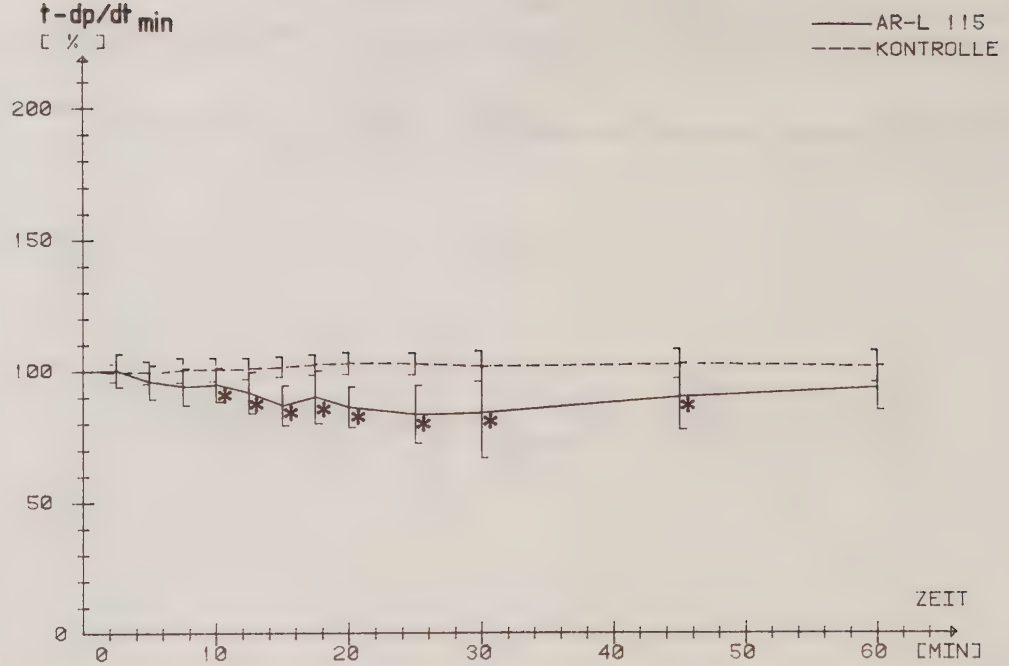

Abb. 15 : $t\text{-}dp/dt_{min}$: AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 6,6 - 20,9 ; $\bar{x}$ abs. = 156,9 (msec) .
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 3,6 - 6,0 ; $\bar{x}$ abs. = 227,2 (msec) .
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen, $p \leq 0,01$.

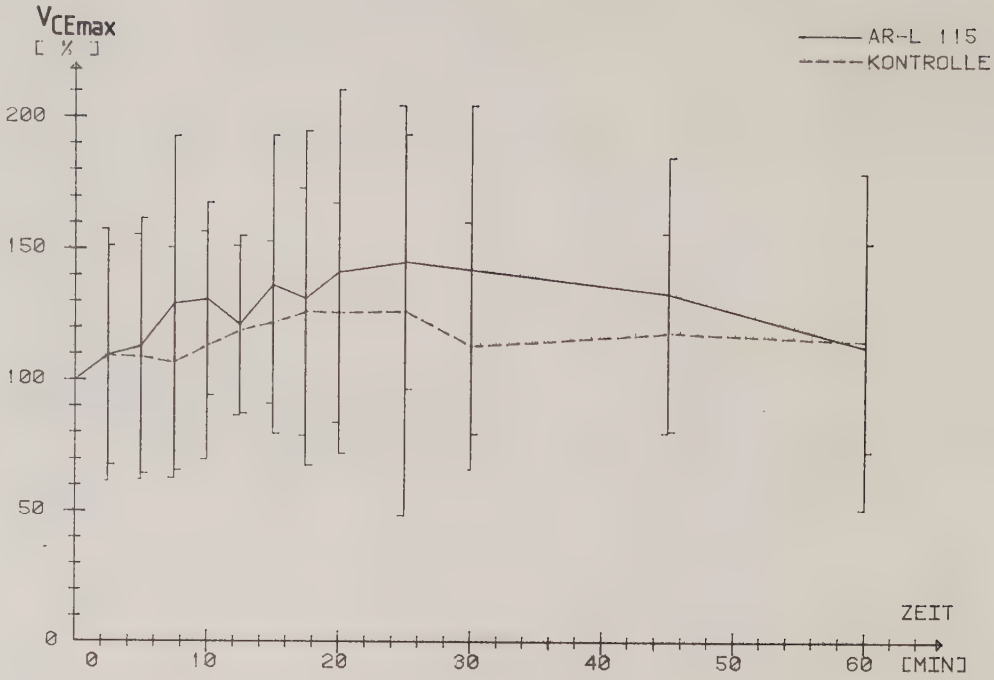

Abb. 16 : V_{CEmax} : AR-L 115-Versuche : n = 13 ; Vk = 28,0 - 49,6 ; $\bar{x}$ abs. = 462,8 $\left(\frac{1}{sec \cdot 10^2}\right)$.

Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 25,4 - 61,8 ; $\bar{x}$ abs. = 659,6 $\left(\frac{1}{sec \cdot 10^2}\right)$.

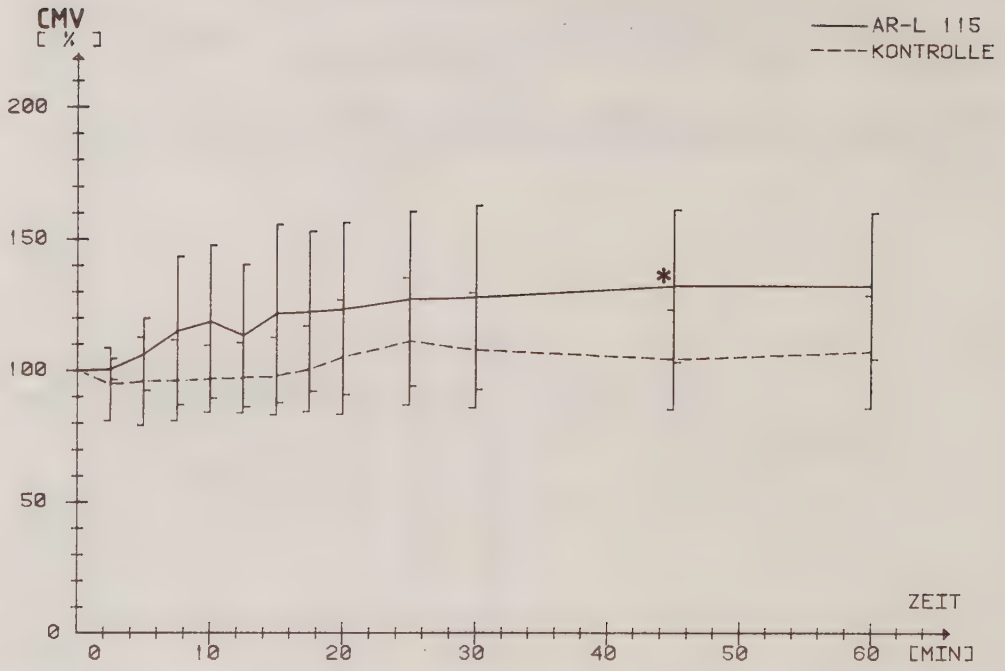

Abb. 17 : CMV : AR-L 115-Versuche : n = 12 ; Vk = 4,1 - 28,0 ; $\bar{x}$ abs. = 248,6 (ml/min) .
Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk =13,2 - 21,9 ; $\bar{x}$ abs. = 209,4 (ml/min) .
* = signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen, $p \leq 0,01$.

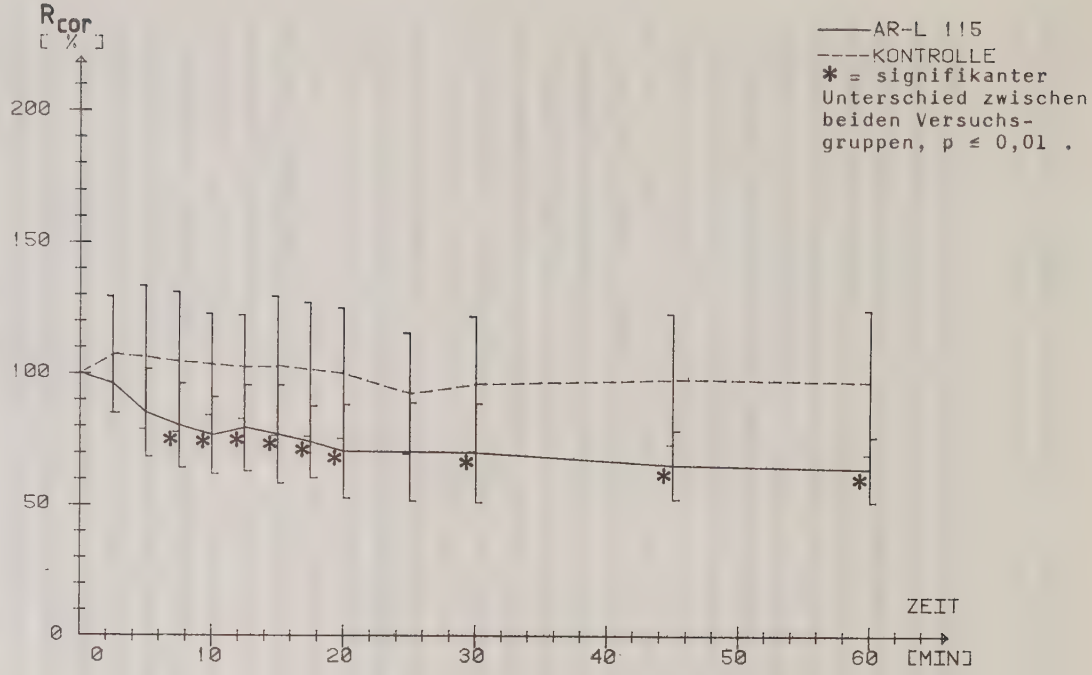

Abb. 18 : R_{cor} : AR-L 115-Versuche : n = 12 ; Vk = 11,6 - 27,1 ; $\bar{x}$ abs. = 373,2 $(\frac{mmHg \cdot min}{ml \cdot 10^3})$.

Kontroll-Versuche : n = 15 ; Vk = 18,8 - 28,4 ; $\bar{x}$ abs. = 567,1 $(\frac{mmHg \cdot min}{ml \cdot 10^3})$.

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen, daß nach Applikation von AR-L 115 die linksventrikuläre Druckentwicklung ansteigt. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die maximale Druckanstiegsbeschleunigung verläuft hierzu analog bzw. noch eindrucksvoller. Auch die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit zeigt eine Zunahme von über 50% . Das heißt, bei gleicher Sarkomerlänge erfolgt eine Steigerung der Kontraktion, und die elektromechanische Kopplung wird verbessert.

Nach MORGENSTERN und Mitarbeiter (50) stellt dp/dt ein gutes Maß für die Kontraktilität dar, wenn das Afterload, das Verhältnis von Spannungsänderung zur Druckänderung, die Herzfrequenz, LVEDP und der koronare Perfusionsdruck konstant bleiben und sich t-dp/dt verändern. Bei $t\text{-}dp/dt_{min}$ ergab sich eine signifikante Abnahme um bis zu 16,5% . Eine Steigerung der Inotropie führt zu einer Verkürzung des t-dp/dt-Intervalles, eine Zunahme würde eine Verminderung der Kontraktilität bedeuten.

Der durch die Zunahme von dp/dt_{max} bedingte erhöhte Sauerstoffbedarf des linken Ventrikels findet seinen Niederschlag im Ansteigen von E_3 des Parameters E_{BRET}. Die Steigerung des myokardialen O_2-Verbrauchs schlägt sich ausschließlich im E_3-Glied nieder, als Ausdruck des Verbrauchs bei Spannungsentwicklung während der isometrischen Kontraktionsphase. All diese Resultate deuten auf eine positiv inotrope Wirkung von AR-L 115 am isolierten Herz des Hundes hin. Diese Ergebnisse bestätigen auch Untersuchungen an Herzmuskelpräparaten von Meerschweinchen und

Ratten, sowie an Ganztierversuchen mit Katzen und Hunden (61), die von SHELLEY veröffentlicht wurden.

Der koronare Widerstand R_{cor} nahm während der AR-L 115-Infusion um bis zu 36% ab, gleichzeitig nahm das koronare Minutenvolumen CMV um 32,7% zu. Dies bedeutet eine Regulierung des erhöhten Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitiger Kontraktilitätszunahme durch einen erhöhten koronaren Flow. Zwar nahm auch bei den Kontroll-Versuchen r_{cor} bis zu 7,3% ab und CMV bis zu 11,4% zu, ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert bestand jedoch nicht. Ein geringer Teil des Effektes der Abnahme von R_{cor} und der Zunahme von CMV liegt deshalb wohl an den Auswirkungen der Präparation bzw. am Versuchssystem, da bei längeren Versuchszeiten myokardiale Schädigungen auftreten können; bekanntlich nimmt z.B. im septischen Schock das Herzzeitvolumen und vor allem die mittlere myokardiale Durchblutung bis um das Dreifache zu.

Ähnlich läßt sich auch der Verlauf von LVEDP interpretieren: LVEDP steigt bei einer Schädigung des Herzmuskels an. Da sich ein ganz geringer Anstieg von LVEDP sowohl bei den Kontroll- als auch bei den AR-L 115-Versuchen gezeigt hat, ist die Ursache hierfür sicherlich in Versuchsaufbau und Präparation begründet.

Über den Parameter V_{CEmax} kann bei dieser Versuchsreihe keine Aussage gemacht werden. Standardabweichung und Variationskoeffizient sind so groß, vor allem auch bei den Kontroll-Versuchen, daß höchstwahrscheinlich die Messung bzw. Berechnung von V_{CEmax} durch den Computer noch Mängel aufwies. Da sich V_{CEmax} aus dem Quotienten von dp/dt

und p(t) ergibt (siehe Abb. 5), können große Schwankungen auftreten, wenn der Kurvenverlauf von dp/dt und LVP größere Unregelmäßigkeiten zeigt.

Den positiv chronotropen Effekt von AR-L 115 zeigt der Frequenzanstieg zu Beginn der Infusion und auch die Abnahme von t_{sys}. Über die gesamte Meßdauer, auch nach Beendigung der AR-L 115-Applikation, bleiben die Werte von f und t_{sys} auf dem Niveau, das bereits nach wenigen Minuten erreicht wurde. Dieser positiv chronotrope Effekt fällt mit maximal 23,7% bei der Frequenz und der maximalen Verkürzung von t_{sys} um 19,4% geringer als die positiv inotrope Wirkung aus, wie das LVP und dessen Differentialquotienten zeigen. Da sich Veränderungen von dp/dt_{max} durch Kontraktilitätsänderung, aber auch durch hämodynamische Veränderungen ergeben können, ist man versucht, den deutlichen Anstieg von dp/dt_{max} und von d^2p/dt^2_{max} mit dem Frequenzanstieg zu erklären, da alle anderen Faktoren, die die Hämodynamik beeinflussen, in unseren Versuchen konstant gehalten werden konnten. Jedoch korrelieren Frequenz und Druckanstiegsgeschwindigkeit nur in den ersten Minuten nach Gabe von AR-L 115 . Während nach Absetzen des Medikamentes dp/dt_{max} und d^2p/dt^2_{max} deutlich zurückgehen, bleibt die Frequenz fast konstant auf einem erhöhten Niveau. Untersuchungen von WALLACE und Mitarbeiter an Bastardhunden zeigen, daß ein Frequenzanstieg von 10 Schlägen pro Minute eine Erhöhung von dp/dt_{max} um 100 mmHg/sec bewirken (71). Auf unsere Versuche angewendet bedeutet dies, daß der Frequenzanstieg nur zu etwa 20% am Anstieg von dp/dt_{max} beteiligt sein kann. Während der AR-L 115-Applikation stieg nach 15 Minuten die Frequenz von 161 auf 191 Schläge pro Minute an, dp/dt_{max} von 2562 auf 4176 mmHg/sec (siehe Tab. 14). Wäre der Anstieg von dp/dt_{max} nur frequenzbedingt, hätte sich nach der Formel von WALLACE lediglich eine Zunahme von 300 mmHg/sec ergeben.

Zeit	dp/dt_{max}	Anstieg von dp/dt_{max}	f	Anstieg von f	Durch f bedingter Anstieg von dp/dt_{max}
min	mmHg/sec	mmHg/sec	l/min	l/min	%
0	2562	-	161	-	-
2,5	2560	-2	164	3	-
5	3021	459	175	14	30
7,5	3540	978	182	21	21
10	3503	941	178	17	18
12,5	3941	1379	189	28	20
15	4176	1614	191	30	19
17,5	3951	1389	192	31	22
20	3987	1425	191	30	21
25	4107	1545	195	34	22
30	4152	1590	196	35	22

Tab. 14 : Durch die Frequenz bedingter Anstieg von dp/dt_{max} in Prozent nach der Beziehung von WALLACE (71) .

Daraus kann man schließen, daß die Herzfrequenzerhöhung für die Änderung von dp/dt_{max} und d^2p/dt^2_{max} nur zu einem geringen Teil ursächlich verantwortlich gemacht werden kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit 32 Experimenten an isolierten, metabolisch unterstützten Herzen von Bastardhunden beiderlei Geschlechts wurde die Wirkung des Imidazopyridin-Derivates AR-L 115 auf Kontraktilität und Dynamik des Herzens untersucht. Die verabreichte Dosis betrug 0,125 mg/kg KG und wurde über 30 Minuten infundiert. Dabei wurden die isolierten Herzen kontinuierlich mit arteriellem Blut von Oxigenator-

hunden perfundiert, die mit Piritramid (3mg/kg KG i.v.) narkotisiert waren. Mittels eines mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten hochelastischer Latex-Ballons im linken Ventrikel des isolierten Herzens konnte fortwährend der Druck in der linken Kammer gemessen und aufgezeichnet werden. Aus Druckkurve und Flowmessung am arteriellen Schenkel bestimmte ein Digitalrechner alle relevanten Parameter ohne Beeinträchtigung durch Atmung, Herzfrequenz, Pre- und Afterload.

Die Änderungen der gemessenen Größen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: AR-L 115 führt zu einem Druckanstieg im linken Ventrikel. Analog dazu steigen die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die maximale Druckanstiegsbeschleunigung. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch des isolierten Herzens steigt während der AR-L 115-Applikation an. Der koronare Widerstand sinkt ab und das koronare Herzminutenvolumen nimmt zu. Die durch AR-L 115 ausgelöste Tachykardie ist nur zu einem geringen Teil für den dp/dt_{max}-Anstieg verantwortlich. AR-L 115 zeigt einen deutlichen positiv inotropen und einen leicht positiv chronotropen Effekt am isolierten Hundeherzen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1 ABEL,R.M., R.L.REIS : Effects of coronary blood flow and perfusion pressure on left ventricular contractility in dogs. Circulation Res. 27 (1970) 961-971.

2 BAUEREISEN,E. : Kontraktion und Kontraktionsbewertung des Herzens im akuten Tierversuch. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37 (1971) 18-28.

3 BELLEMANN,P., H.SCHOLZ : Effect of theophyllin on calcium exchangeability in ventricular myocardium. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 292 (1976) 29-33.

4 BERESEWICZ,A., H.REUTER : The effects of adrenaline and theophyllin on action potential and contraction of mammalian ventricular muscle under "rested-state" and "steady-state" stimulation. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 301 (1977) 99-107.

5 BRAUNWALD,E. : Control of myocardial oxygen consumption. Amer. J. Cardiol. 27 (1971) 416-432.

6 BRETSCHNEIDER,H.J. :Die hämodynamischen Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. In : DENGLER, H.J. : Die therapeutische Anwendung ß-sympathikolytischer Stoffe, Schattauer, Stuttgart - New York 1971, 45-60.

7 BRETSCHNEIDER,H.J. : Die hämodynamischen Determinanten des O_2-Bedarfs des Herzmuskels. Arzneim.-Forsch./Drug Res. Jg. 21, 10 (1971) 1515-1517.

8 BRETSCHNEIDER,H.J., J.MARTEL, G.HELLIGE, I.HENSEL, D. KETTLER : Korrelation des endsystolischen Ventrikel-Volumens pro Gewichtseinheit (ESV/100g) zu Potenzfunktionen des arteriellen Druckes (P) und der ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}). Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 38 (1972) 233-237.

9 BRETSCHNEIDER,H.J., G.HELLIGE : Pathophysiologie der Ventrikelkontraktion - Kontraktilität, Inotropie, Suffizienzgrad und Arbeitsökonomie des Herzens. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 42 (1976) 14-30 .

10 BOKSAY,I., V.BOLLMANN, K.POPENDIKER : Der Einfluß von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin auf α-adrenerge Effekte. Arzneim.-Forsch./ Drug. Res. 21 (1971) 1174-1177.

11 BOERTH,R.C., J.W.COVELL, P.E.POOL, J.ROSS : Increased myocardial oxygen consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs. Circulation Res. 24 (1969) 725-734.

12 BUGGE-ASPERHEIM,B., F.KILL : Preload, afterload and contractility as determinants of stroke volume during elevation of aortic blood pressure in dogs. Europ. Surg. Res. 5 Suppl. 1 (1973) 102.

13 BURNS,J.W., J.W.COVELL: Myocardial oxygen consumption during isotonic and isovolumic contraction in the intact heart. Amer. J.Physiol. 223 (1972) 1491-1497.

14 COALSON,J.J., L.B.HINSHAW, C.A.GUENTER, E.L.BERRELL, L.J. GREENFIELD : Pathophysiologic responses of the subhuman primate in experimental septic shock. Lab. Invest. 32 (1975) 561-569.

15 COVELL,J.W., J.ROSS,Jr., E.H.SONNENBLICK, E.BRAUNWALD : Comparison of the force-velocity relation and the ventricular function curve as measures of the contractile state of the intact heart. Circulation Res. XIX (1966) 364-371.

16 DÖNGES,C., M.HEITMANN, H.JUNGBLUTH, T.MEINERTZ, B.SCHMELZE, H.SCHOLZ : Effectiveness of theophyllin to increase cyclic AMP levels and force of contraction in electrically paced guinea-pig auricles. Comparison with isoprenaline, calcium and ouabain. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 301 (1977) 87-97.

17 ESSER,H., D.KIKIS, K.GLÄNZER : Behandlung der Herzinsuffizienz mit einem Imidazopyridin-Derivat. Intensivmed. 14 (1977) 10-17.

18 GANONG,W.F. : Medizinische Physiologie, 4. Aufl. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1979.

19 GAUER,O.H., K.KRAMER, R.JUNG : Physiologie des Menschen, Band 3, Herz und Kreislauf, 1. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1972.

20 GAY,B. : Zentrale Hämodynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels bei experimenteller Septikämie. Habitilationsschrift, Universität Würzburg (1975).

21 GAY,B., K.TRENKEL, TH.HOCKERTS, R.ARBOGAST, B.HÖCHT : Kontraktilitätsmessungen am linken Ventrikel des Hundes bei Septikämie durch Peritonitis. Internationales Symposium : Der septische Schock (1976) 69-78.

22 GRAHAM,T.P., J.W.COVELL, E.H.SONNENBLICK, J.ROSS, E.BRAUNWALD : Control of myocardial oxygen consumption: relative influence of contractile state and tension development. J. clin. Invest. 47 (1968) 375-385.

23 GREUNER-SIGUSCH,PH., G.GREUNER, C.MORGENSTERN : Der Einfluß des Druckes in den Coronararterien auf die Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels. Pflügers Arch. 338 (1973) 233-246.

24 GÜLCH,R., W.SICK, R.JACOB : Konsequenzen einer variablen Längen-Spannungsbeziehung für die Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit. Verhandl. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37 (1971) 159-164.

25 HAGL,S., J.HINGLAIS, K.NEUHAUS, N.MAYR, K.BORNIKOEL, N. MENDLER, F.SEBENING : Der Einfluß des koronaren Perfusionsdruckes auf die Druck-Volumenbeziehung und die Kontraktilität des linken Ventrikels. Thoraxchirurgie 22 (1974) 300-310.

26 HAGL,S., J.HINGLAIS, K.NEUHAUS, N.MAYR, K.BORNIKOEL, N. MENDLER, F.SEBENING : d(dp/dt)/d(P): An index of myocardial contractility? Europ. Surg. Res.5 Suppl. 1 (1973) 101.

27 HEEG,E., N.REUTER : Größe und Zeitpunkt von dp/dt_{max} unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen. Verh. Dtsch Ges. Kreislaufforschg. 37 (1971) 164-170.

28 HOCKERTS,TH., J.BRAUN : Zur Pathophysiologie ischämischer Herzerkrankungen. Ischämische Herzerkrankungen, Symposion 3.-4. Okt. 1970, Frankfurt/Main, 35-66.

29 HOCKERTS,TH., W.BAUMEIER, R.LAVEN, W.LELIVELDT, M.STEINHÄUSER, K.TRENKEL : Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie des bakteriell-toxischen Schocks. Zwischenbericht der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg 1977.

30 HORT,W. : Zur pathologischen Anatomie ischämischer Herzerkrankungen. Ischämische Herzerkrankungen, Symposion 3.-4. Okt. 1970, Frankfurt/Main, 7-34.

31 JACOB,R., R.GÜLCH, G.KISSLING, W.SICK : Autoregulative Mechanismen des Herzens bei akuter Druck- und Volumenbelastung. Ärztliche Forschung 25 (1971) 85-100.

32 JACOB,R., R.GÜLCH : Kritische Bemerkungen zur Aussagekraft der "Kontraktilitätsindizes". Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 38 (1972) 241-246.

33 JACOB,R., R.GÜLCH, G.KISSLING, U.RAFF : Muskelphysiologische Grundlagen für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete 28 (1973) 1-11.

34 KIKIS,D., H.ESSER, K.GLÄNZER : Beeinflussung der Hämodynamik bei Herzinsuffizienz durch ein Imidazopyridin-Derivat. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 PT 2 (1976) 1060-1063.

35 KLAUS,W., R.KREBS : Über den Einfluß von Digitoxigenin und Strophanthin auf mechanische Aktivität und Sauerstoffverbrauch isolierter Herzmuskelpräparate. Nauny-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path. 261 (1968) 102-117.

36 KOCHSIEK,K., M.TAUCHERT, W.HEISS, B.E.STRAUER, H.SONNTAG: Der Einfluß von Vorhofflimmern auf die Koronarreserve, Untersuchungen vor und nach Kardioversion. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37 (1971) 326-330.

37 KÖHLER,E., K.GREEFF : Bewertung herz- und kreislaufwirksamer Pharmaka am narkotisierten Versuchstier unter gleichzeitiger Registrierung von Ventrikeldruck und Aortenwurzeldruck. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37 (1971) 298-301.

38 KÖHLER,E., K.GREEFF : Der Einfluß kreislaufwirksamer Pharmaka auf dp/dt_{max} und V_{cemax} des linken Ventrikels. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 38 (1972) 246-251.

39 KOMAREK,J., C.CARTHEUSER, CH.MANSFELD, C.FLECK : Der Effekt von Pentoxifyllin, Xantinol-nicotinat und Theophyllin auf das Kreislaufsystem, die myokardiale Dynamik und die linksventrikuläre Kontraktilität beim Hund im akuten Experiment. Arzneim.-Forsch./ Drug. Res. 27 (II), Nr. 10 (1977) 1932-1939.

40 KORTH,M. : Effects of several phosphodiesterase-inhibitors on guinea-pig myocardium. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 302 (1978) 77-86.

41 KRAYENBÜHL,H. : Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels, Bibliatheca Cardiologica 23, S. Karger, Basel - New York 1969.

42 LIEBIG,R., W.BERNAUER, B.A.PESKAR : Prostaglandin, slow-reacting substance, and histamine release from anaphylactic guinea-pig hearts, and its pharmacological modification. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 289 (1975) 65-76.

43 LEE,J.C., S.E.DOWNING : Myocardial oxygen availability and cardiac failure in hemorrhagic shock. Amer. Heart J. 92 (1976) 201-209.

44 MAHLER,F., H.P.KRAYENBÜHL, W.RUTISHAUSER, M.SCHÖNBECK, H. BERCHTOLD : Beziehungen der Muskelmasse zu Druck- und Volumenparametern des linken Ventrikels. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 38 (1972) 169-175.

45 MASON,D.T., E.H.SONNENBLICK, J.ROSS, J.W.COVELL, E.BRAUNWALD : Time to pressure dp/dt. A useful measurement for evaluating the contractile state of the human heart. Circulation 32 (Suppl. II) (1965) 145.

46 MASON,D.T., E.BRAUNWALD, J.W.COVELL, E.H.SONNENBLICK, J. ROSS : Assessment of cardiac contractility. Circulation 44 (1971) 47-58.

47 MEHMEL,H.C., W.MÄURER, H.TILLMANNS, H.ZEBE, W.KÜBLER : Eine neue Substanz mit positiv inotroper Wirkung und guter Steuerbarkeit für die Intensivmedizin: AR-L 57 Cl . Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977) 1685-1687.

48 MEIER,W., E.MEIER, H.HOFFMANN : Bemerkungen zur Analyse von Differenzialquotienten zur Bestimmung der Kontraktilität des Herzmuskels. Elektromedica 3 (1978) 87-93.

49 MEINERTZ,T., H.NAWRATH, H.SCHOLZ : Possible role of cyclic AMP in the relaxation process of mammalian heart: Effects of dibutyryl cyclic AMP and theophyllin on potassium contractures in cat papillary muscles. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 293 (1976) 129-137.

50 MORGENSTERN,C., G.ARNOLD, U.HÖLJES, W.LOCHNER, S.OSWALD: Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen. Pflügers Arch. 315 (1970) 173-186.

51 MORGENSTERN,C., G.ARNOLD, U.HÖLJES, H.J.WINDRATH, W.LOCHNER : Der Einfluß des coronaren Perfusionsdruckes auf das intracoronare Blutvolumen und auf die Größe des linken Ventrikels. Pflügers Arch. 316 (1970) R16.

52 MORGENSTERN,C., H.GOEBEL, W.LOCHNER : Die Beurteilung der Kontraktilität des Herzens. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1563-1568.

53 PATTERSON,R.E., B.B.KENT, E.C.PEIRCE,II : A comparison of contractile indices in intact dogs. Cardiology 57 (1972) 277-294.

54 POCHE,R. : Die morphologischen Grundlagen der Kontraktion des Herzens unter normalen und pathologischen Bedingungen. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37 (1971) 1-18.

55 RAFF,U., W.STAUBER, G.KISSLING : Die Aussagekraft verschiedener Kontraktilitätsindizes beim Herzen in situ. Basic Research in Cardiology 69 (1974) 58-73.

56 RANK,P., W.HEINKELMANN, J.EICHMEIER : Ein Analogrechner zur Bestimmung der Kontraktilität des Herzmuskels von Versuchstieren. Biomedizinische Technik 22/9 (1977) 193-199.

57 ROSS,J., J.W.COVELL, E.H.SONNENBLICK, E.BRAUNWALD : Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats. Circulation Res. XVIII (1966) 149-163.

58 SALISBURY,P.F., C.E.CROSS, P.A.RIEB : Physiological factors influencing coronary blood volume in isolated dog hearts. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 633-637.

59 SARNOFF,S.J., J.P.GILMORE, M.L.WEISFELDT, W.M.DAGGETT, P.B. MANSFIELD : Influence of norepinephrine on myocardial oxygen consumption under controlled hemodynamic conditions. Amer. J. Cardiol. 16 (1965) 217-226.

60 SCHAPER,W., W.FLAMENG, B.WINKLER, B.WÜSTEN, W.TÜRSCHMANN, G.NEUGEBAUER, M.CARL, S.PASYK : Quantification of collateral resistance in acute and chronic experimental coronary occlusion in the dog. Circulation Res. 39 (1976) 371-377.

61 SHELLEY,J.H. : AR-L 115 Investigation Brochure, C.H. Boehringer Sohn, Southern Industrial Estate, Bracknell, Berkshire, RG12 4YS, 1978.

62 SPILLER,P., R.ERBEL, H.NEUENHOFEN, B.BOSTROEM, H.KREUZER : Der intramyokardiale Druck und seine Änderungsgeschwindigkeit als Maß der lokalen Kontraktilität. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 38 (1972) 238-241.

63 SONNENBLICK,E.H., W.W.PARMLEY, C.W.URSCHEL : The contractile state of the heart as expressed by force-velocity relations. Amer. J. Cardiol. 23 (1969) 488-503.

64 SONNENBLICK,E.H. : Force-velocity relations in mammalian heart muscle. Amer. J. Physiol. 202 (5) (1962) 931-939.

65 SONNENBLICK,E.H., J.ROSS, J.W.COVELL, G.A.KAISER, E.BRAUNWALD : Velocity of contraction as a determinant of myocardial oxygen consumption. Amer. J. Physiol. 209 (5) (1965) 919-927.

66 SIEGEL,J.H., E.H.SONNENBLICK, R.D.JUDGE, W.S.WILSON : The quantification of myocardial contractility in dog and man. Cardiologia 45 (1964) 189-220.

67 SOLIS,R.T., S.E.DOWNING : Effects of E. coli endotoxemia on ventricular performance. Amer. J. Physiol. 211 (1966) 307-313.

68 TAKEDA,K., Y.KATANO, Y.NAKAGAWA, T.TSUKADA, M.NAKAZAWA, T.OTORII, S.IMAI : Effects of aminophylline, proxyphylline and a proxyphylline-melilotus extract-rutin mixture (theoesberiven) on the heart and the coronary circulation. Japan. J. Pharmacol. 27 (1977) 709-720.

69 TEMPLETON,G.H., K.WILDENTHAL, J.H.MITCHELL : Influence of coronary blood flow on left ventricular contractility and stiffness. Amer. J. Physiol. 223 (1972) 1216-1220.

70 TRENKEL,K., W.BAUMEIER, TH.HOCKERTS, H.G.MEYER : Aufbau und Anwendung eines Rechnerbausteines zur fortlaufenden Registrierung der Kontraktilitätsparameter. Biomedizinische Technik Ergänzungsband 20 (1975) 141-142.

71 WALLACE,A.G., N.S.SKINNER, J.H.MITCHELL : Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. Amer. J. Physiol. 205 (1963) 30-36.

72 Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Aufl., Wehr (Baden) 1973.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Th. HOCKERTS, der mir das Thema überließ und den Fortgang der Arbeit förderte.

Weiterhin danke ich PD Dr. R. ARBOGAST für die notwendigen chirurgischen Eingriffe bei der Durchführung der Versuche sowie Dipl. Ing. K. TRENKEL für die Betreuung bei der Datenverarbeitung und der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

LEBENSLAUF

Am 23.11.1950 wurde ich als zweiter Sohn des Bankkaufmannes Alfred Brendle und dessen Ehefrau Maria, geb Beil, in Würzburg geboren.
Ab September 1957 besuchte ich die Goetheschule in Würzburg und wechselte 1961 auf das Röntgengymnasium (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig). Dort legte ich 1971 die Reifeprüfung ab.
Meinen Wunsch, sofort nach dem Abitur mit dem Medizinstudium zu beginnen konnte ich leider nicht verwirklichen und so begann ich im Wintersemester 1971/72 mit dem Studium der Diplomchemie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Im Juni 1973 heiratete ich meine Frau Karin, geb. Reichenberger, Realschullehrerin für Chemie und Biologie.
Zum Wintersemester 1975/76 nahm ich dann an der Universität Würzburg das Studium der Humanmedizin auf. Im März 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung und im März 1978 legte ich die erste Ärztliche Prüfung ab. Die zweite Ärztliche Prüfung absolvierte ich im März 1980. Zur Zeit befinde ich mich im praktischen Jahr (21.4.1980 bis 22.3.1981), dem letzten praxisbezogenen Abschnitt des Medizinstudiums. Im April 1981 werde ich mich der dritten Ärztlichen Prüfung unterziehen, um danach ins Berufsleben einzutreten.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80